Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Vorkommen von Auto-Antikörpern bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung des Radiojodfunktions- und Lokalisationstestes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dieter Merz
aus Ulm

1969

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Vorkommen von Auto-Antikörpern bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung des Radiojodfunktions- und Lokalisationstestes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dieter Merz
aus Ulm

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. U. Feine
(Professor Dr. W. Frommhold)

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. Hartl

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. KURZER ÜBERBLICK ÜBER MORPHOLOGIE, PHYSILOGIE UND PATHOLOGIE DER SCHILDDRÜSE	3
1. Morphologie	3
2. Physiologie	4
a) Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkung	4
b) Regulation der Schilddrüsenfunktion ...	5
3. Pathologie	6
A. Schilddrüsenüberfunktion	6
a) Morbus Basedow	7
b) Hyperthyreose bei Knotenkropf	8
c) Toxisches Adenom	8
B. Unterfunktion der Schilddrüse	9
C. Entzündungen der Schilddrüse	10
a) Thyreoiditis de Quervain	10
b) chronische Thyreoisitis Hashimoto	11
D. Maligne Tumoren der Schilddrüse	13
E. Euthyreote Strumen	14
III. GRUNDZÜGE DER IMMUNPATHOLOGIE	15
1. Antigene	15
2. Antikörper	16
3. Antigen-Antikörperreaktionen	16
a) Präzipitationsreaktionen	17
b) Agglutinationsreaktionen	17
c) Weitere Antigen-Antikörperreaktionen ..	18
4. Autoimmunisierung	19
IV. SCHILDDRÜSENANTIGENE UND -ANTIKÖRPER	19
1. Schilddrüsenantigene	19
a) Thyreoglobulin	20
b) Mikrosomenantigen	20
2. Schilddrüsenantikörper	21

3. Nachweis der Schilddrüsenantikörper mit der passiven Haemagglutinationsreaktion nach BOYDEN 23
a) Herstellungsgang von sensibilisierten Hammelerythrozyten und Kontrollzellen der Firma "Wellcome Research Company" 24
b) Ausführung der Haemagglutinationsreaktion 25

V. SZINTIGRAPHIE DER SCHILDDRÜSE 28
1. Der Szintigraph 29
2. Szintigrammbefunde bei verschiedenen Schilddrüsenveränderungen 30
a) Normale Schilddrüse 30
b) Diffus vergrößerte Schilddrüse (Struma diffusa parenchymatosa) 30
c) Inhomogen fleckig speichernde Schilddrüse 31
d) Knotige Speicherung der Schilddrüse ... 33

VI. SCHILDDRÜSEN-ANTIKÖRPER BEI VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN DER SCHILDDRÜSE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES SZINTIGRAPHISCHEN BEFUNDES 36
1. Schilddrüsen-Antikörper bei Thyreoiditiden 36
a) Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto 36
b) Subakute Thyreoiditis de Quervain 37
c) Struma fibrosa Riedel 37
2. Antikörper bei Euthyreose 37
3. Antikörper bei Hyperthyreose 42
4. Schilddrüsen-Antikörper nach operativen Eingriffen und Jod-131-Therapie 47
a) Schilddrüsen-Antikörper nach Strumektomie 47
b) Antikörper nach Radio-Jod-Therapie 48
5. Antikörper beim toxischen Adenom 49
6. Antikörper bei Hypothyreose 49
7. Antikörper bei Struma maligna 52

VII. VORKOMMEN VON ANTIKÖRPERN BEI VERSCHIEDENEN SZINTIGRAMMBEFUNDEN 54

1. Vorkommen von Antikörpern bei nicht knotig veränderten Schilddrüsen 55
2. Vorkommen von Antikörpern bei knotig veränderten Schilddrüsen 56
3. Antikörper-Titer bei gleichmäßiger, knotiger und fleckiger Speicherung im Szintigramm der Schilddrüse 61

VIII. VORKOMMEN VON ANTIKÖRPERN BEI VERSCHIEDENEN ALTERSKLASSEN 64

IX. DISKUSSION 66

X. ZUSAMMENFASSUNG 74

XI. LITERATURVERZEICHNIS 77

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0128

I. EINLEITUNG

Autoimmunologische Prozesse werden bei einer Reihe von Systemerkrankungen, z.B. aus dem Formenkreis der Haemocytopenien und der Kollagenkrankheiten als Ursache angenommen. Daß diese sogenannten Autoaggressionskrankheiten auf immunologischer Basis beruhen, wurde zwar von manchen Autoren lange Zeit bestritten, da sie eine Antikörperbildung eines Organismus gegen eigenes Gewebe für unmöglich hielten. Die Ergebnisse neuerer Studien über das Vorkommen von Antikörpern bei Thyreoiditis haben jedoch gezeigt, daß autoimmunologische Prozesse durchaus als Ursache einer Systemerkrankung anzunehmen sind.

Die verschiedenen Formen der nicht eitrigen, unspezifischen Thyreoiditis wurden erstmals von RIEDEL (1896), DE QUERVAIN (1904) und HASHIMOTO (1912) als eigene Krankheitsbilder beschrieben. Ihre Ätiologie und Pathogenese blieben unklar, obwohl die Klinik dieser Krankheitsbilder in den folgenden Jahrzehnten von angloamerikanischen Autoren eingehend behandelt wurde. Erst in neuerer Zeit konnten auf diesem Gebiet wesentliche Fortschritte verzeichnet werden, als 2 unabhängig voneinander arbeitende Forschergruppen DONIACH und ROITT, CAMPELL und HUDSON (1956) in England und WITEBSKY, ROSE, PAINE und EGAN (1957) in U.S.A. im Serum von Patienten mit chronischer Thyreoiditis präzipitierende Antikörper gegen Extrakte aus menschlichen Schilddrüsen entdeckten.

Als Antigenstimulus für die Entstehung von Auto-Antikörpern gegen schilddrüseneigenes Gewebe wird eine Freisetzung von Thyreoglobulin aus den Follikeln angenommen. Tatsächlich konnten bei Tierversuchen nach Injektion von homologem Thyreoglobulin Antikörper im Serum festgestellt werden (WITEBSKY et al.).

Bei histologisch untersuchtem Schilddrüsengewebe, das durch Nadelbiopsie oder Schilddrüsen-Exzision gewonnen wurde, sind in sehr hohem Prozentsatz lympho-plasmazelluläre Infiltrationen gefunden worden, wenn gleichzeitig Antikörper im Serum auftraten. So ist es nicht verwunderlich, daß bei der Thyreoiditis lymphomatosa (HASHIMOTO), die ja bekanntlich histologisch das Bild einer ziemlich starken diffusen lympho-plasmazellulären Infiltration im Interstitium zeigt, in ziemlich hohem Prozentsatz Antikörper gefunden werden.

Da aber relativ wenige Schilddrüsen-Patienten operiert werden, und eine Biopsie wegen des Gefäßreichtums der Schilddrüse ziemlich riskant ist, dürfte es von Interesse sein nachzuprüfen, ob histopathologische Veränderungen im Schilddrüsenparenchym dem szintigraphischen Bild der Thyreoidea ein bestimmtes Aussehen verleihen.

Da die bisherigen szintigraphischen Erfahrungen bei Schilddrüsenerkrankungen, die mit einer Antikörperbildung einhergehen, außerordentlich gering sind und sich zudem beinahe nur auf die subakute und chronische Thyreoiditis beschränken, wurden in der vorliegenden Arbeit ca 500 Patienten, bei denen routinemäßig ein Szintigramm geschrieben wurde, auf Auto-Antikörper gegen Thyreoglobulin mit der passiven Haemagglutinationsreaktion nach BOYDEN untersucht.

Daraufhin wurde geprüft, ob bei denjenigen Patienten, bei denen im Serum Antikörper nachgewiesen wurden, das Schilddrüsenszintigramm in charakteristischer Weise verändert ist.

II. KURZER ÜBERBLICK ÜBER MORPHOLOGIE, PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DER SCHILDDRÜSE

1. Morphologie:

Die Schilddrüse besteht aus 2 größeren, im Halsbereich neben Trachea und Oesophagus gelegenen Lappen, welche durch den im Wachstum zurückgebliebenen Isthmus miteinander verbunden sind. Ein als Variation vom Isthmus ausgehender, sich cranialwärts erstreckender Lobus pyramidalis kennzeichnet noch das letzte Stück des Weges, den die unpaare Schilddrüsenanlage in der Entwicklung zurückgelegt hat.

Das Organ ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Von dieser dringen gefäß- und nervenführende Trabekel ins Innere der Schilddrüse und gliedern sie, zumindest beim jugendlichen Individuum, in unregelmäßige Lobuli auf. Das Parenchym wird durch die für die Morphologie der Schilddrüse typischen kolloidenthaltenen Follikel gebildet, welche es der Schilddrüse als einzigem endokrinen Organ erlauben, gleichzeitig ein Hormon zu synthetisieren, zu sezernieren und zu speichern.

Die Wand der Follikel besteht aus einem einschichtigen Epithel, das in seiner Höhe vom Funktionszustand des Organs abhängig ist. Bei der Sekretausschwemmung findet man ein hochprismatisches Epithel, während dagegen im Stadium der Sekretbildung die Follikelepithelzellen gewöhnlich kubisch oder zumindest weniger hoch prismatisch als bei der Ausschwemmung sind.
Große Follikel und ein abgeplattetes Epithel findet man in dem Stadium der Sekretstapelung.
Das Sekret ist eine mehr oder weniger homogene durchscheinende Masse, die je nach dem Aktivitätszustand dünn oder dickflüssig bis fest ist und als Kolloid bezeichnet wird.
Im Kolloid sind die jodreichen Hormone der Schilddrüse

- Thyroxin und Trijodthyronin - an Globulin gebunden und so als hochmolekulares Thyreoglobulin gespeichert. Sie können bei Bedarf sehr rasch abgegeben werden.

2. Physiologie:

a) Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkung:

Die Hormone der Schilddrüse sind das Thyroxin und Trijodthyronin. Letzteres ist etwa 5 mal wirksamer als das Thyroxin und vermag schneller in die Zellen zu penetrieren, so daß anzunehmen ist, daß trotz seiner geringeren Konzentration die Hauptwirkung auf diesen Stoff entfällt.

Zunächst besitzt die Schilddrüse die Fähigkeit anorganisches Jodid aus dem Blut an sich zu reißen und im Epithel zu speichern, möglicherweise durch Adsorption an hochmolekulare Substanzen. In einem zweiten Schritt wird das Jodid zu Jod oxydiert. Dieser Vorgang findet in den Epithelzellen des Follikels statt und wird durch Peroxydasen katalysiert. Das elementare Jod wird nun von den Tyrosinradikalen der Polypeptide im Thyreoglobulin gebunden.

Es treten nacheinander Monojodtyrosin, Dijodtyrosin und dann Trijodthyronin und schließlich Tetrajodthyronin auf. Das so entstandene Gemisch wird im Kolloid gespeichert und dort später bei Bedarf hydrolytisch abgebaut. Das dabei frei werdende Mono- und Dijodtyrosin wird durch eine Dehalogenase dejodiert, so daß das Jod zur weiteren Verwendung bereitsteht, während Tri- und Tetrajodthyronin nicht angegriffen werden können.

Die Schilddrüsenhormone werden erst nach enzymatischer Proteolyse des Thyreoglobulins ins Blut ausgeschüttet. Unter normalen Bedingungen gelangen nur Jodthyronine in die Blutbahn. Der Transport im Blut erfolgt dann unter lockerer Bindung an das Plasmaeiweiß, und zwar an ein spezifisches

Alpha-Globulin.

Insgesamt handelt es sich somit bei der Hormonbildung und -abgabe um eine ganze Reihe hintereinander geschalteter fermentativer Prozesse, die weitgehend vom Hypophysenvorderlappen gesteuert werden.

b) Regulation der Schilddrüsenfunktion:

Zahlreiche klinische und experimentelle Befunde weisen auf den Hypophysenvorderlappen als Steuerorgan der Schilddrüsenfunktion hin. Die hypophysäre Kontrolle geschieht mit Hilfe des Thyreotropen Hormons (TSH), eines Glukoproteids, das durch die basophilen Delta-Zellen des Hypophysenvorderlappens sezerniert wird.

Wirkung des TSH:

Die TSH-Wirkung kann unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden:
Histologisch zeigt die TSH-stimulierte Schilddrüse einen verminderten Kolloidgehalt und eine Vergrößerung der epithelialen Zellen. Mit fortdauernder Stimulierung nimmt die Anzahl der Thyreozyten zu, die Drüse hypertrophiert und Zahl und Volumen vergrößern sich.
Der biochemische Effekt des TSH liegt in der Stimulation aller Etappen der Hormonsynthese und der Proteolyse des Thyreoglobulins.

Kontrollmechanismen der TSH-Sekretion:

Periphere Steuerung:

Die TSH-Sekretion wird von der Konzentration zirkulierender Schilddrüsenhormone im Blut gesteuert, und zwar besteht ein homöostatischer Regulationsmechanismus (feed-back), dessen einwandfreies Funktionieren von der Integrität der Hypophy-

sen-Schilddrüsenachse abhängt. Jeder Anstieg der T_4-Konzentration im Blut, insbesondere der freien Fraktionen, drosselt die TSH-Sekretion und hemmt infolgedessen die Synthese der Schilddrüsenhormone. Umgekehrt führt jeder Abfall des T_4-Spiegels zu einem Anstieg der TSH-Sekretion und einer Hyperaktivität der Schilddrüse.

Zentrale Steuerung:

Die Sekretion der meisten hypophysären Tropine stehen unter dem Einfluß von Neurohormonen aus dem Hypothalamus. Diese Neurohormone werden in den Kernen des vorderen Hypothalamus gebildet und in das Pfortadersystem der Hypophyse abgegeben. Als Vermittler der thyreotropen Sekretion wird der TRF (thyrotropin-releasing factor) betrachtet. Möglicherweise werden auch Schwankungen des Hormonspiegels im Hypothalamus in regulierende Efferenzen umgewandelt. Die meisten experimentellen Befunde weisen aber darauf hin, daß das Zentrum der Regulation in der Hypophyse selber liegt. Der Mechanismus der hypothalamischen Kontrolle ist noch weitgehend unbekannt. Die Ansicht herrscht vor, daß die TSH-Sekretion nur zum Teil von der hypothalamischen Neurosekretion abhängig ist.

3. Pathologie:

A. Schilddrüsenüberfunktion:

Es handelt sich um eine Hyperaktivität der Schilddrüse, die eine übermäßige Menge von Hormonen synthetisiert und ans Blut abgibt. Die Hyperthyreose, die sich daraus ergibt, kann auf einer diffusen Hyperplasie der Schilddrüse (Basedow'sche Krankheit), auf der Überfunktion eines Knotenkropfes oder auf einem toxischen Adenom beruhen.

a) Morbus BASEDOW
(Hyperthyreose mit diffuser Hyperplasie der Schilddrüse)

Die Pathogenese des Morbus BASEDOW ist bis heute noch nicht vollkommen geklärt. Seit der Entdeckung des TSH rückte die Hypophyse immer mehr ins Zentrum der ätiologischen Betrachtungen. Nach der am häufigsten vertretenen Ansicht ist der Morbus BASEDOW die Folge einer übermäßigen Sekretion von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen. Man muß in diesem Fall annehmen, daß beim BASEDOW die TSH-Ausschüttung durch einen erhöhten T_4-Spiegel im Blut nicht gebremst wird, und folglich, daß die Ansprechbarkeit der auf T_4 empfindlichen, die TSH-Sekretion steuernden Rezeptoren in der Hypophyse selber oder in den TRF produzierenden Zentren des Hypothalamus verändert ist.

In den letzten Jahren wandte sich das Interesse anderen thyreotropen Substanzen zu, von denen dem LATS (long-acting thyroid stimulator), der vor kurzem im Blut von Basedow-Patienten nachgewiesen wurde, die größte Bedeutung zukommt. Man vermutet, daß diese Substanz, deren Wirkung langsamer einsetzt, aber länger andauert als jene von TSH, nicht aus der Hypophyse stammt, sondern ohne Zwischenschaltung der Hypophyse direkt auf die Schilddrüse einwirkt. Die Entdekkung des LATS hat jedoch noch keineswegs die pathogenetischen Probleme der Entstehung des Morbus BASEDOW gelöst, da wir nichts über die Ursachen seines Auftretens im Blut wissen. Wir können heute jedoch annehmen, daß die Schilddrüsenüberfunktion auf einer übermäßigen Stimulierung der Schilddrüse durch den LATS beruht.

Das typische szintigraphische Bild der Schilddrüse bei der BASEDOW'schen Erkrankung ist die diffuse Hyperplasie. Die Radioaktivität ist sehr hoch, ihre Verteilung ist homogen, und die Umrisse der Drüse sind regelmäßig. Die Hyperplasie kann jedoch fehlen, so daß ein normales Szintigramm mit der

Diagnose einer BASEDOW'schen Erkrankung ohne weiteres kompatibel ist. Bei Hyperthyreose ändert der Suppressionstest mit T_3 das szintigraphische Bild der Schilddrüse nicht.

b) Hyperthyreose bei Knotenkropf:

Anatomisch handelt es sich um eine inhomogene Hyperplasie der Schilddrüse mit Bildung von multiplen Knoten. Im allgemeinen ist das Knotengewebe nicht das anatomische Substrat der Hyperthyreose; die Überfunktion ist eine Folge der Hyperplasie des extranodulären Parenchyms. Die Hyperthyreose bei Knotenkropf unterscheidet sich von der Basedow'schen Erkrankung durch anamnestische und klinische Merkmale. Sie erscheint gewöhnlich zwischen 40 und 50 Jahren und betrifft beide Geschlechter mit gleicher Häufigkeit.

Der Beginn der Erkrankung ist weniger akut als beim Morbus BASEDOW. Den Zeichen der Thyreotoxikose geht die lange Vorgeschichte eines Kropfes voraus. Beim klinischen Bild stehen die Zeichen der Hyperthyroxinämie im Vordergrund (Tachykardie, Gewichtsverlust, Tremor), während Augensymptome häufig fehlen.

Die Resultate der Funktionsprüfungen sind denjenigen des Morbus BASEDOW sehr ähnlich, während das szintigraphische Bild der Schilddrüse die noduläre Struktur des Kropfes aufdeckt (inhomogene Radiojodspeicherung mit Zonen von Hyper- und Hypofixation, die dem Szintigramm ein polyzyklisches Ansehen gibt).

c) Toxisches Adenom:

Dank der Szintigraphie läßt sich die Pathogenese des toxischen Adenoms leicht aufzeigen. Es handelt sich um einen überfunktionierenden Solitärknoten, dessen Funktion und Wachstum der hypophysären Kontrolle nicht mehr unterstehen. Sein Nachweis kann nur mit Hilfe des Szintigramms erbracht

werden: Man findet einen meist solitären, runden Knoten, der mitten in einer ruhiggestellten Schilddrüse vermehrt 131 J speichert. Die Ruhigstellung ist die Folge der Bremsung der TSH-Ausschüttung durch den aus dem toxischen Adenom stammenden T_4-Überschuß. Bei wenig aktivem Adenom weist die Schilddrüse noch eine gewisse Speicherfähigkeit auf.

B. Unterfunktion der Schilddrüse:

Die Hypothyreose ist bedingt durch einen Mangel an Schilddrüsenhormonen, der die Folge einer quantitativen und qualitativen Störung der Hormonsynthese sein kann.

Das klinische Bild der Hypothyreose hängt in seinen Einzelheiten eng mit der Dauer des Hormondefizits und der Schwere des T_4-Mangels zusammen. Typische Zeichen beim Erwachsenen sind die psychische Verlangsamung, die Hypothermie, die Veränderungen der Haut und die Störungen des kardiovaskulären Systems sowie des Verdauungstraktes. Beim Kind gesellen sich dazu die Symptome, die auf einem Hormonmangel im frühen Wachstumsalter beruhen. Typisch sind hier der Wachstumsrückstand und die Verzögerung der Knochenreifung sowie der Rückstand der intellektuellen Entwicklung, der bis zum Kretinismus gehen kann.

Pathophysiologie und Ätiologie der Hypothyreose:

Man unterscheidet die primäre und die sekundäre Hypothyreose. Bei der primären Form liegt der Grund des Hormondefizits in der Schilddrüse selber, während die sekundäre Form auf einer hypothalamo-hypophysären Störung beruht.

Das szintigraphische Bild fällt je nach der Ätiologie der Hypothyreose verschieden aus. Mit der Szintigraphie können Athyreose, Hypoplasie und Schilddrüsenektopie nachgewiesen

werden. Bei leichter Hypothyreose kann das Szintigramm vollständig normal ausfallen.

Ist die Hypothyreose aber Folge einer ausgedehnten Schilddrüsenresektion, wird die Verkleinerung der Schilddrüse im Szintigramm leicht zu erkennen sein. Nach Zerstörung der Schilddrüse durch massive Dosen von ^{131}J oder völliger Fibrosierung des Parenchyms wird im Szintigramm gar keine Aktivität festzustellen sein.

C. Entzündungen der Schilddrüse:

Die Entzündungen der Schilddrüse sind klinisch wie biologisch von größtem Interesse. Die eitrige Thyreoiditis und die eisenharte Struma Riedel sind verhältnismäßig selten und sollen nur erwähnt werden. Klinisch ist die Riedel'sche Struma durch ihre derbe und unverschiebliche Beschaffenheit gekennzeichnet. Es drohen eine Umklammerung der Trachea und Fistelbildungen. Die BKS ist beschleunigt, das Allgemeinbefinden relativ wenig gestört.

Die Thyreoiditis de Quervain und die Hashimoto-Thyreoiditis sind hingegen wesentlich häufiger und verdienen eingehender besprochen zu werden.

a) Thyreoiditis de Quervain:
(subakute, akute, granulomatöse Thyreoiditis)

Man nimmt allgemein an, daß die subakute Thyreoiditis durch ein Virus hervorgerufen wird, weil sie häufig nach einer katarrhalischen Affektion der oberen Atemwege, nach Mumps oder nach einem grippalen Zustand auftritt. Es ist jedoch nie gelungen, einen Erreger zu isolieren.

Die unterschiedliche Bezeichnung der von DE QUERVAIN beschriebenen Thyreoiditis erklärt sich aus den pathologisch-anatomischen Befunden. Außter einer Destruktion des Folli-

kels findet man in der Umgebung von Kolloidresten Granulombildungen, die sich aus Riesenzellen und Histiozyten zusammensetzen, was zur Bezeichnung "granulomatöse Thyreoiditis" geführt hat. Die Erkrankung verläuft klinisch oft akut, das histologische Bild entspricht aber einer chronischen Entzündung, weshalb man bald von einer akuten, bald von einer subakuten Thyreoiditis spricht. Sie heilt ohne Residuen aus.

Szintigraphie: Die befallene Schilddrüsenpartie stellt sich als wenig aktiver, kalter Bereich dar, während das übrige Parenchym unverändert Jod speichert. Die verminderte Jodspeicherung ist die unmittelbare Folge der durch die Entzündung hervorgerufenen Parenchymschädigung.

b) Chronische Thyreoiditis Hashimoto:

Pathogenese:

Die Pathogenese der chronischen Thyreoiditis HASHIMOTO lag viele Jahrzehnte lang im dunkeln. Dank der immunologischen Forschung läßt sich die Struma HASHIMOTO heute den Autoimmunkrankheiten zuordnen. Die Krankheit wird von einem Autoimmunprozeß mit Selbstzerstörung der Schilddrüse unterhalten, die häufig zu einem Myxödem führt. Von den antigenen Substanzen, die Schilddrüsenantikörper bilden, ist eine zellulärer Herkunft und findet sich in der Mikrosomenfraktion der Schilddrüsenzelle. Das Kolloid als 2. Antigen seinerseits enthält Thyreoglobulin, das normalerweise intrafollikulär liegt und mit den immunokompetenten Zellen nicht in Berührung kommt.

Wenn auf Grund eines nocht nicht bekannten Vorganges ein solcher Kontakt nach der Fötalzeit zustande kommt, verhalten sich diese Substanzen wie Antigene, da der Organismus ihnen gegenüber noch keine Immunotoleranz entwickelt hat. Wir kennen die primäre Störung noch nicht, die zur Freisetzung dieser Antigene führt. Möglicherweise liegt der Defekt

in der Basalmembran der Schilddrüsenzelle, wodurch Thyreoglobulin oder eine seiner Fraktionen aus dem Follikel austreten kann. Weiter werden abnorme Thyreoglobuline und Enzyme genannt, die für seinen Abbau verantwortlich sind und die Freisetzung dieser Eiweißmoleküle begünstigen. Ein genetischer Faktor scheint außerdem eine wichtige Rolle zu spielen. Wie dem auch sei: Man nimmt beim heutigen Stand der Kenntnisse an, daß die HASHIMOTO-Thyreoiditis auf hypergischen Vorgängen vom Tuberkulintyp beruht. Die Antigen-Antikörper-Reaktion in der Schilddrüse bewirkt eine kontinuierliche Selbstzerstörung des Schilddrüsenparenchyms. Histologisch bietet sich das Bild einer epithelialen Hyperplasie mit lymphozytärer Durchsetzung des Parenchyms. Diesem Frühstadium schließt sich ein fortschreitender Untergang der Follikel an mit Ausgang in eine vollkommene Fibrosierung der ganzen Drüse.

Klinisches Bild:

Die Thyreoiditis befällt fast ausschließlich Frauen von über 40 Jahren.

Es tritt ganz allmählich eine meist schmerzlose Struma von gummiähnlicher Konsistenz auf, die im großen und ganzen die Form der Schilddrüse beibehält. Seltener ist die Entzündung herdförmig, wobei sich eine Struma bildet, die von einem gewöhnlichen Knotenkropf nicht unterschieden werden kann. Die Krankheit durchläuft in einem Zeitraum von mehreren Jahren verschiedene Entwicklungsstadien. Einer ersten, allerdings nicht obligatorischen hyperthyreoten Phase folgt ein euthyreoter Zustand. Im Endstadium führt der vollständige fibrotische Umbau der Drüse zum Myxödem.

Die klinische Diagnose einer chronischen Thyreoiditis ist oft schwierig, und in den meisten Fällen gelingt sie nur Dank einer Gewebsuntersuchung. Serologisch ist die Struma HASHIMOTO durch eine Hypergammaglobulinämie charakterisiert.

Sind die zirkulierenden Antikörper stark erhöht, so besteht der Verdacht auf einen Autoimmunprozeß. Die passive Hämagglutination tannierter Erythrozyten, die Komplementbindungsreaktion und das Immunofluoreszenzverfahren sind die in der Schilddrüsenpathologie am häufigsten angewandten immunologischen Untersuchungsmethoden. Die positiven Reaktionen sind für die HASHIMOTO-Thyreoiditis nicht pathognomonisch, da zirkulierende Antikörper auch bei anderen Schilddrüsenerkrankungen, wie beim Morbus BASEDOW, der subakuten Thyreoiditis, malignen Tumoren und der Hypothyreose, vorkommen können.

Das szintigraphische Bild hängt vom Entwicklungsstadium der Thyreoiditis und von der Größe der Struma ab. Entweder stellt sich eine diffuse Hyperplasie dar oder man erkennt mehr oder weniger ausgedehnte Bezirke mit verminderter Speicherung. Im Endstadium des Myxödems ist die Aktivität erloschen.

D. Maligne Tumoren der Schilddrüse:

Nach dem histologischen Bau und dem funktionellen Verhalten des Tumorgewebes lassen sich die Schilddrüsenmalignome in zwei Gruppen einteilen. Die differenzierten Tumoren (follikuläres und papilläres Karzinom usw.) stehen morphologisch dem normalen Schilddrüsengewebe nahe und sind grundsätzlich zur Radiojodspeicherung fähig. Die Jodaufnahme durch diese Tumoren und ihre Metastasen bleibt jedoch quantitativ hinter derjenigen des normalen Parenchyms zurück und erreicht nur bei etwa einem Drittel aller Fälle eine nennenswerte Größe. Die undifferenzierten Tumoren erinnern in ihrem Bau nicht mehr an Schilddrüsengewebe. Sie nehmen im allgemeinen auch kein Radiojod auf. Zwischen diesen beiden Gruppen liegen übergangsformen mit nur geringer Fähigkeit zur Jodaufnahme.

Szintigraphie: Da das Karzinomgewebe je nach seinem histologischen Bau wenig oder gar kein radioaktives Jod speichert, wird der maligne entartete Schilddrüsenanteil im Szintigramm als wenig speichernder oder sogar inaktiver "kalter" Knoten erscheinen.

E. Euthyreote Strumen:

Nicht nur die Funktion, sondern auch das Gewebsbild der Schilddrüse ist von der hypophysären TSH-Sekretion abhängig. Es läßt sich experimentell zeigen, daß das TSH in drei sukzessiven Phasen auf die Schilddrüse wirkt. Als erstes nimmt die Kolloidmenge ab, darauf nimmt die Höhe des Epithels zu, und die Jodaktivität der Schilddrüse wird größer. Hält die TSH-Stimulation an, ergibt sich aus diesen morphologischen Veränderungen eine diffuse Hyperplasie der Schilddrüse. Diesem im Experiment zu beobachtenden Strukturwandel der Schilddrüse entsprechen in der menschlichen Pathologie der endemische und sporadische Kropf sowie die Schilddrüsenhyperplasie bei qualitativ gestörter Hormonbildung. Man nimmt deshalb mit Recht an, daß die Struma auf einer vermehrten TSH-Stimulation beruht. Immerhin gibt es vorbestehende Strumaknoten, die in Bezug auf das TSH eine gewisse Autonomie besitzen und deren Aktivität mit Schilddrüsenhormonen nicht unterdrückt werden kann. Diese Autonomie tritt jedoch sekundär in einem Spätstadium auf, wenn sich die Struma unter der Einwirkung von TSH schon gebildet hat.

Im Initialstadium reagiert die ganze Schilddrüse einheitlich auf die verstärkte TSH-Stimulation: Es resultiert eine diffuse Hyperplasie (parenchymatöser Kropf), die bei vermindertem T_4-Bedarf in einen Ruhezustand übergehen kann (diffuse Kolloidstruma). Hält die vermehrte TSH-Sekretion an, entwickelt sich allmählich eine knotige Hyperplasie: Es entsteht ein mikro- und makrofollikulärer Kropf.

Mit der Zeit entsteht ein multinodulärer Kropf.

Man kennt die Faktoren noch nicht, die den Moment des Übergangs einer diffusen in eine noduläre Hyperplasie bestimmen. Es wäre möglich, daß eine Gruppe von Follikeln auf TSH sensibler wirkt als eine andere, woraus sich die inhomogene Hyperplasie ergäbe.

Experimentelle Beobachtungen bestätigen eine solche Hypothese jedoch nicht ganz.

III. GRUNDZÜGE DER IMMUNPATHOLOGIE

1. Antigene:

Als Antigene werden alle jene Substanzen bezeichnet, welche die Eigenschaft haben in einem höher differenzierten Organismus die Bildung spezifischer Antikörper anzuregen, die dann in der Lage sind sich mit den auslösenden Antigenen auch noch in sehr hoher Verdünnung spezifisch zu verbinden. Stoffe, die als Antigen wirken, können in korpuskulärer Form (Bakterien, Viren) oder in gelöster Form (Fremdeiweiße, Medikamente, Toxine) vorliegen. Da die Antigene in die umliegenden Plasmazellen gelangen müssen, um dort die Bildung spezifischer Antikörper induzieren zu können, müssen korpuskuläre Antigene nach Phagozytose in lösliche Teilstücke, wie Eiweiße, Polysaccharide und Lipide gespalten werden. Das Hineingelangen und Verweilen eines Stoffes in Zellen des antikörperbildenden Systems sind unabdingbare Voraussetzungen für die Antikörperbildung.

Unter Auto-Antigenen sind körpereigene Substanzen zu verstehen, die im Verlaufe einer Immunreaktion eine Strukturveränderung erfahren und dadurch für den Organismus körperfremd werden. Sie sind in der Lage die Bildung von Antikörpern an-

zuregen, welche sich gegen das körpereigene Gewebe richten und als Auto-Antikörper bezeichnet werden.

2. Antikörper:

Als Antikörper bezeichnet man Serum-Globuline, deren Bildung durch einen antigenen Reiz ausgelöst wird. Sie sind befähigt mit einem homologen Antigen auch in hoher Verdünnung in Reaktion zu treten. Da es sich bei allen Antikörpern um Serumglobuline handelt, kann mit einiger Berechtigung angenommen werden, daß Globulinsynthese und Antikörperbildung in naher Beziehung zueinander stehen und die Produktion dieser Eiweißkörper auf die gleichen Bildungsstätten zurückgeführt werden kann. Weiterhin steht fest, daß Antikörper intrazellulär erzeugt werden. Die Diskussion geht gegenwärtig um die Frage, welche Zelltypen des Organismus vorwiegend oder ausschließlich an diesen biologischen Funktionen beteiligt sind.

Aus Untersuchungen mit chemisch oder radioaktiv markierten Antigenen scheint sich zu ergeben, daß die Antikörperbildung von den Plasmazellen und vielleicht auch Zellelementen des lymphatischen Systems wahrgenommen wird. In diesem Sinne spricht die Beobachtung, daß bei Patienten mit Agamma-Globulinämie, die keine oder nur wenig Antikörper bilden, Plasmazellen fehlen. Wenn bisher ausschließlich von den Bildungsstätten der humoralen Antikörper gesprochen wurde, so darf darüber nicht vergessen werden, daß es daneben auch zellständige Immunglobuline gibt, denen eine wesentliche Bedeutung bei der Infektionsabwehr zukommt.

3. Antigen-Antikörper-Reaktionen:

Läßt man Antikörper mit einem Antigen in vitro reagieren, so beobachtet man, je nach den Versuchsbedingungen und der Art des Antigens verschiedene physikalische Phänomene.

Gelöste Antigene können eine Präzipitations-, korpuskuläre eine Agglutinations- und die zelligen unter den korpuskulären Antigenen eine Lysinreaktion ergeben. Da die meisten Antigene entsprechend der Anzahl der determinanten Gruppen pluri- bis polyvalent sind, können sie als Einzelmolekül eine mehr oder weniger große Zahl von Antikörpern binden. Dem gegenüber besitzen Antikörper nicht mehr als 2 spezifisch geprägte Stellen. Die Bivalenz der Antikörper und die Polyvalenz der Antigene ist die Ursache der Präzipitation und Agglutination: Die Antikörper bilden zwischen den Antigenen Brücken, so daß ein Netzwerk entsteht, das aus der Lösung oder Suspension ausfällt.

a) Präzipitationsreaktionen:

Diese werden in flüssigen oder gelartigen Medien durchgeführt. Da in letzteren die verschiedenen Antikörper auf Grund ihrer verschiedenen Konzentration und Diffusionsgeschwindigkeit an differenten Orten ausflocken, können sie einzeln lokalisiert werden. So ist heute die von OUTCHERLONY angegebene Präzipitationsreaktion im Agargel eine der gebräuchlichsten Methoden zum Nachweis präzipitierender Antikörper. Sie ist auch zum Antithyreoglobulinnachweis mit Erfolg verwendet worden.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß man Antigene und Antikörper in einer Schicht von Agargel horizontal gegeneinander diffundieren läßt, wobei sich im Bereich der optimalen Antigen- und Antikörperkonzentration, je nach Zahl der vorhandenen Antigene bzw. Antikörper eine oder mehrere Präzipitationslinien ausbilden, deren Lokalisation von der Wanderungsgeschwindigkeit, d.h. den physikalisch-chemischen Eigenschaften von Antigen und Antikörper abhängig ist.

b) Agglutinationsreaktionen:

Agglutinationsreaktionen führt man mit korpuskulären Antigenen durch. Der Rezeptor für die agglutinierenden Antikörper ist

dabei entweder natürlicherweise in die Wand der Korpuskeln, z.B. Bakterien oder Erythrozyten, eingebaut oder künstlich an die Oberfläche der Korpuskeln (Erythrozyten, Bakterien, Latex-, Bentonitpartikel) gebunden. Im letztern Fall spricht man von indirekter Agglutination, wenn Erythrozyten als Antigenträger wirken von indirekter Haemagglutination.

c) Weitere Antigen-Antikörperreaktionen:

Außer der Präzipitationsreaktion und Agglutinationsreaktion wird zum Nachweis von Antikörpern häufig die Komplementbindungsreaktion (KBR) verwendet.
Das Komplement stellt eine Gruppe verschiedenartiger Serumproteine dar. Bis vor kurzem kannte man nur vier Komplementkomponenten, heute unterscheidet man mindestens sieben.

Bei dieser Reaktion laufen 2 Komplementbindungsreaktionen hintereinander ab, von denen die eine unsichtbar ist und durch die andere sichtbar gemacht wird: Das Komplement wird nur für eine der beiden Reaktionen ausreichend zugegeben; damit kann nur eine der Reaktionen positiv ausfallen. Ist die sichtbare Reaktion positiv, dann muß die unsichtbare negativ sein. Da nur der Ablauf der unsichtbaren Vorgänge interessiert, kommt der sichtbaren Reaktion lediglich die Aufgabe eines Indikators zu. Als Indikator wird meist die gut sichtbare Hämolyse von Erythrozyten verwendet.

Kurz erwähnt werden sollen weiterhin die Fluoreszenzmethoden, mit deren Hilfe es möglich ist, die Bindung von Antikörpern an Zellen und Gewebe direkt sichtbar zu machen, die Markierung von Anltikörpern mit Jod^{131}, der Antiglobulinkonsumptionstest, Cutanteste und der Nachweis des "cytotoxischen Faktors". Da diese Methoden sehr spezifisch sind und relativ selten angewendet werden, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

4. Autoimmunisierung:

Wenn ein Organismus gegen eigene Körperbestandteile Antikörper bildet, spricht man von Autoimmunisierung. Das Prinzip des Organismus, keine Antikörper gegen sich selbst zu bilden -"Horror autotoxicus"- wird im gesunden Körper unter natürlichen Verhältnissen nicht durchbrochen.

Unter unnatürlichen und pathologischen Verhältnissen können dagegen meist auf Grund einer besonderen Veranlagung Autoantikörper entstehen und Krankheiten auslösen. Solche Antikörper können im Anschluß an Infektionskrankheiten, bei Neoplasmen des lymphatischen Systems, bei den sogenannten Kollagenosen und allgemein bei gesteigerter Neigung zu Antikörperbildung auftreten. Ebenfalls sind sie zu finden, wenn zirkulationsfremde Substanzen, z.B. Linseneiweiß oder Thyreoglobulin in den Kreislauf gelangt sind.

IV. SCHILDDRÜSENANTIGENE UND - ANTIKÖRPER

1. Schilddrüsenantigene:

In der Schilddrüse befinden sich verschiedene antigene Substanzen, die wiederum die Bildung verschiedener Antikörper induzieren können. Obwohl die Erforschung der Antikörper zeitlich vorausging, ist es notwendig, zunächst einmal näher die in der Schilddrüse vorkommenden Antigene zu definieren. Es sollen hier nur schilddrüsenspezifische Antigene besprochen werden. Sämtliche Antigene, die im Bindegewebsstroma der Schilddrüse vorkommen, interessieren nicht, da sie im Organismus ubiquitär vorhanden sind und offensichtlich keine Rolle bei den autoimmunologischen Erkrankungen der Schilddrüse spielen.
Nach dem Stand der heutigen Forschung kann man 2 verschie-

dene Antigene unterscheiden:

a) Thyreoglobulin:

Das Thyreoglobulin ist zweifellos das wichtigere der beiden Antigene. Es ist das intrathyreoidale Substrat, das die Hormone Tetrajodthyronin (Thyroxin) und Trijodthyronin enthält. Es hat an sich keine hormonale Wirkung, da es in der intakten Schilddrüse in den Follikeln isoliert und durch eine feine Basalmembran von der Umgebung getrennt ist. Vielmehr dient es als Speicherform der synthetisierten Schilddrüsenhormone und gelangt normalerweise nicht in den Blutkreislauf, da die Hormone erst nach enzymatischer Proteolyse des Thyreoglobulins ins Blut ausgeschüttet werden. Allerdings besteht die Möglichkeit, daß bei entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse, bei malignen Veränderungen, nach Gabe von Radiojod und nach operativen Eingriffen Thyreoglobulin ins strömende Blut gelangen kann. Für die in dieser Arbeit zum Nachweis von Autoantikörpern verwendete passive HAR ist das Thyreoglobulin das entscheidende Antigen. Außerdem ist es mit der Präzipitationsreaktion und der Komplementbindungsreaktion nachzuweisen.

b) Mikrosomenantigen:

Das zweite Antigen unterscheidet sich insofern vom Thyreoglobulin als es bei Anwesenheit von Antikörpern weder mit der passiven HAR noch mit der Präzipitationsreaktion sondern nur mit der Komplementbindungsreaktion nachgewiesen werden kann. Dieses Antigen wird nach Ultrazentrifugation fast nur, nämlich zu 90 %, in der Mikrosomenfraktion gefunden, während sich das Thyreoglobulin meistens im Überstand befindet. Auf Grund seines Vorkommens in der Mikrosomenfraktion wird dieses komplementfixierende Antigen sehr häufig als Mikrosomenantigen bezeichnet.

Da in dieser Arbeit zum Nachweis von Antikörpern die HAR nach BOYDEN verwendet wurde, war es nicht möglich, die oben erwähnten Mikrosomenantigene nachzuweisen, obwohl sie in thyreotoxischen Schilddrüsen, autonomen Knoten und hypoplastischen Strumen teilweise in hoher Konzentration vorkommen.

2. Schilddrüsen-Antikörper:

Bis jetzt hat man mehr Antikörper als Antigene nachweisen können.
Man unterscheidet:
a) Präzipitierende Antikörper, die sich nicht nur mit den Präzipitationsreaktionen, sondern auch mit der passiven Hämagglutinationsreaktion nachweisen lassen und gegen Thyreoglobulin gerichtet sind.

b) Inkomplette, ebenfalls gegen Thyreoglobulin gerichtete Antikörper.

c) Komplementbindende Thyreoglobulin-Antikörper, die möglicherweise mit den unter a) genannten identisch sind.

d) Komplementbindende Antikörper gegen das in den Mikrosomen lokalisierte Antigen.

e) Ein weiterer komplementbindender Antikörper, der ebenfalls mit einem zellulären Antigen reagiert, möglicherweise aber nicht schilddrüsenspezifisch ist.

In der Klinik scheint den präzipitierenden und den unter d) genannten komplementfixierenden Antikörpern die größte Bedeutung zuzukommen.

In dieser Arbeit wurden nur die unter a) genannten Antikörper nachgewiesen, da sie quantitativ und qualitativ die anderen genannten bei weitem übertreffen.

Physikalisch-chemische Eigenschaften der Antikörper:

Zahlreiche Untersuchungen wurden über die physikalisch-chemischen Eigenschaften durchgeführt.

Elektrophoretisch wandern die Schilddrüsenantikörper mit der Gammaglobulinfraktion. Da bekanntlich bei chronischer Thyreoiditis in sehr hohem Prozentsatz Autoantikörper im Serum auftreten, ist es nicht verwunderlich, wenn bei diesem Krankheitsbild öfters eine erhöhte Gammaglobulinfraktion beobachtet wurde.

Ebenfalls in der Gammaglobulinfraktion wurden die Antikörper bei immunelektrophoretischen Untersuchungen gefunden. Es hat sich jedoch bei Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge ergeben, daß sie nicht immer der immunelektrophoretisch eindeutig abgrenzbaren Gammaglobulinfraktion angehören, die eine Sedimentationskonstante von 7 S besitzt, sondern auch in der beta-2 M-Globulinfraktion mit einer Sedimentationskonstanten von 19 S zu finden sind. Dieses beta-M-2-Globulin bildet mit den langsamer wandernden Gammaglobulinen und den beta-2-A-Globulinen die Gruppe der Immunglobuline.

Hieraus ersieht man, daß die Schilddrüsenantikörper keineswegs einer einzigen Fraktion angehören, sondern vielmehr in verschiedenen Eiweißfraktionen vorkommen, die allerdings eine funktionelle Einheit bilden. Aus welchem Grunde einmal nur Gammaglobulinantikörper, ein anderes Mal beta-2M-Antikörper gebildet werden, ist völlig unklar. Klinisch besteht bei diesen beiden Antikörperarten kein Unterschied.

Physikalisch verhalten sich die Schilddrüsenantikörper genau so wie andere bekannte Antikörper. Bei 30-minütiger Inkubation bei 56 °C sind sie stabil. Außerdem büßen sie ihre Aktivität bei längerem Aufbewahren bei - 20 °C nicht ein.

Serologisch betrachtet weisen die Schilddrüsenantikörper eine strenge Organspezifität auf. Mit menschlichen Seren, die präzipitierende Schilddrüsenantikörper enthielten, konnten keine

Reaktionen mit Gehirn-, Leber-, Nieren-, Lungen- oder anderen Organextrakten erhalten werden. Dagegen wurden gelegentlich Kreuzreaktionen mit Thyreoglobulin anderer Tierspezies beobachtet, was auf keine strenge Spezies-Spezifität hinweist.

3. Nachweis der Schilddrüsenantikörper mit der passiven Haemagglutinationsreaktion nach BOYDEN:

Im Gegensatz zur Präzipitationsreaktion, die nur bei einem relativ hohen Spiegel von Schilddrüsenantikörpern im Serum positiv ausfällt, kann man mit der passiven HAR nach BOYDEN auch Thyreoglobulin-Antikörper niedrigen Titers erfassen. Aus verschiedenen Untersuchungen anglo-amerikanischer Forscher geht hervor, daß positive Präzipitationsreaktionen erst bei einem Haemagglutinationstiter von 1 : 40 000 zu erwarten sind. Die Entdeckung, daß Schilddrüsenantikörper mit Hammelerythrozyten, die mit Tanninsäure vorbehandelt und mit Antigen (Thyreoglobulin) beladen worden sind, eine Agglutinationsreaktion eingehen, haben zum ersten Mal WITEBSKY und ROSE (1956) angewandt, als sie Serum von Kaninchen mit autologen oder homologen Schilddrüsenextrakten immunisierten und dabei oft einen hohen Antikörpertiter beobachten konnten. Wie schon früher erwähnt, ist das Thyreoglobulin das für die passive HAR verantwortliche Antigen.

Die Herstellung frisch tannierter Hammel-Erythrozyten und deren Beladung mit Thyreoglobulin ist sehr zeitraubend und zudem in einem Labor, das nicht auf die Belange der Immunhaematologie eingerichtet ist, mit Fehlern behaftet. Um bei diesen Untersuchungen, die sich über einen Zeitraum von über einem Jahr erstreckten, immer dasselbe Antigen-Material zur Verfügung zu haben, wurden die von der Firma "Wellcome Research Company, Beckenham, Kent" mit Formalin behandelten Präparate "Thyreoglobulin sensitised sheep cells" als

Antigen-Material und "Control-sheep cells" als negative Kontroll-Erythrozyten verwendet. Diese beiden Präparate können unbeschädigt mehrere Monate lang bei einer Temperatur von ca 4 °C. aufbewahrt werden.

a) Herstellungsgang von sensibilisierten Hammelerythrozyten und Kontrollzellen der Firma "Wellcome Research Company"

10 ml frische Hammelerythrozyten werden 3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und mit 250 ml Phosphatpuffer (pH 7.2) verdünnt.

Die Erythrozytensuspension und 250 ml Tanninsäurelösung werden getrennt auf 37 °C erwärmt, danach zusammengeschüttet und in einem Wasserbad von 37 °C unter gelegentlichem Umrühren 15 Min. inkubiert.

Die tannierten Hammel-Erythrozyten werden vorsichtig 6 Minuten lang bei 2000 U/min. zentrifugiert und in 500 ml Phosphatpuffer suspendiert. Die Suspension wird in zwei gleiche Hälften geteilt und wiederum zentrifugiert.

Die erste Hälfte der nun mit Tanninsäure behandelten Hammel-Erythrozyten wird in 250 ml Phosphatpuffer resuspendiert. Darauf werden 250 ml menschliche Thyreoglobulinlösung hinzugefügt. Die Mischung wird 30 Minuten lang bei 37 °C inkubiert.

Die nun mit Thyreoglobulin beladenen Hammel-Erythrozyten werden vorsichtig zentrifugiert, zweimal mit Phosphatpuffer gewaschen und in 500 ml Borat-Succinat Puffer (pH 7.5) aufgeschwemmt. Die zweite Portion der Hammel-Erythrozyten wird ebenfalls in Borat-Succinat Puffer gelöst, ohne vorher mit Thyreoglobulin beladen worden zu sein.

Diese zweite Hälfte wird dazu verwendet, die Patientenseren vor dem Test zu absorbieren. Außerdem wird im Test mit ihnen die negative Kontrolle durchgeführt.

Beiden Suspensionen, die mechanisch gerührt werden, werden 50 ml Formalin hinzugefügt,und zwar innerhalb von 20 - 30

Minuten, so daß keine Haemolyse entsteht.

Nachem sie 18 Stunden bei 4 °C gestanden haben, werden weitere 50 ml Formalin hinzugefügt.

Wenn sich die Zellen auf dem Boden des Behälters fest niedergesetzt haben, wird der Überstand weggegossen und durch frischen Borat-Succinat-Puffer ersetzt. Darauf werden die Zellen durch kräftiges Schütteln wiederum suspendiert und nachdem sie sich abgesetzt haben erneut gewaschen.

Zuletzt werden beide Sorten von Hammelerythrozyten zu einer 1 %igen Borat-Succinat-Pufferlösung verdünnt. 0,2 %iges Formalin wird als Schutzmittel der 1 %igen Suspension hinzugefügt.

Die Zellen werden bei 2 - 5 °C aufbewahrt und müssen vor Gebrauch kräftig geschüttelt werden, damit eine gleichmässige Suspension zustande kommt.

b) Ausführung der Haemagglutinationsreaktion:

Nachdem die zu testenden Seren eine halbe Stunde bei 56 °C im Wasserbad inaktiviert worden sind, werden eventuell im Serum vorhandene heterophile Antikörper, die nicht den Autoantikörpern der Schilddrüse entsprechen, sich aber mit den Schilddrüsenantigenen verbinden könnten und somit eine falsch positive Antigen-Antikörperreaktion vortäuschen könnten, dadurch eliminiert, daß sie mit Hammel-Erythrozyten, die nicht mit Thyreoglobulin beladen sind, absorbiert werden: Zu 0,5 ml nicht hämolytischem Patientenserum fügt man 2 ml "Kontroll-Zellen" hinzu. Nachdem man dieses Gemisch gut geschüttelt hat, läßt man es mindestens 15 - 30 Minuten lang stehen, zentrifugiert dann die unbeladenen Hammel-Erythrozyten bei 2000 U/min ab und besitzt nun ein 5-fach verdünntes Patientenserum, welches für den Test verwendet wird.

Bei der routinemäßigen Durchführung des Testes geht man so

vor, daß man zunächst eine Verdünnungsreihe von 1 : 5 bis 1 : 2 500 000 ansetzt.

Herstellung der Verdünnungsreihe:

Für jeden einzelnen Test benötigt man 8 Röhrchen. In das 1., 2. und 8. werden je 0,1 ml 5-fach verdünntes Serum pipettiert. In das 2. Röhrchen kommen zusätzlich 0,4 ml 0,9 %ige NaCl, während in das 3. bis 7. Röhrchen jeweils 0,9 ml 0,9 %ige NaCl pipettiert werden.
Wenn man das Gemisch von 0,4 ml 0,9 %ige NaCl und 0,1 ml Serum im 2. Röhrchen gut gemischt hat, werden 0,1 ml Gemisch in das 3. Röhrchen überpipettiert, 0,1 ml werden im 2. Röhrchen gelassen und der Rest wird verworfen. So fährt man fort bis zum 7. Röhrchen. Am Schluß befinden sich in allen 8 Röhrchen 0,1 ml Serum, und zwar im ersten 5-fach, im zweiten 25-fach, im dritten 250-fach im vierten 2500-fach, im fünften 25 000-fach, im sechsten 250 000-fach, im siebten 2 500 000-fach und im achten 1 : 5-fach verdünnt.

Zu den 0,1 ml einer jeden Serumverdünnung werden jeweils 0,1 ml mit Thyreoglobulin beladene Testzellen hinzugefügt. Die Zellen und das Serum werden vorsichtig gemischt und darauf mindestens 3 Stunden, besser über Nacht, bei Zimmertemperatur stehengelassen. Da der Test extrem empfindlich ist, ist es unbedingt notwendig, für jedes Serum eine neue Pipette zu benutzen, um falsche positive Ergebnisse zu vermeiden.

Das 8. Röhrchen, das wieder nur ein 5-fach verdünntes Serum enthält, wird zur negativen Kontrolle benötigt. Hierbei werden den 0,1 ml Serum 0,1 ml unbeladene Kontrollerythrozyten hinzugefügt, die immer eine negative Reaktion ergeben müssen. Ist dies nicht der Fall, so muß der Absorptionsvorgang nochmals wiederholt werden. Um festzustellen, ob die mit Thyreoglobulin beladenen Zellen in Ordnung sind und wirklichen Antigenc-harakter besitzen, ist es erforder-

lich, eine positive Kontrollreaktion mitlaufen zu lassen.

Dazu benötigt man ein Serum, das sicher Autoantikörper, möglichst hohen Titers enthält. Fällt die Reaktion in einem solchen Serum negativ aus, so kann man mit Sicherheit sagen, daß das Antigen-Material nicht in Ordnung ist.
Während also die negative Kontrolle verhindert, daß falsche positive Ergebnisse durch Anwesenheit von heterologen Antikörpern, die nicht den Schilddrüsen-Autoantikörpern entsprechen, zustande kommt, verhindert die positive Kontrolle falsche negative Ergebnisse, die zustande kommen können, wenn das Antigenmaterial nicht mehr in Ordnung ist.

Wenn sich in einem Serum keine Antikörper befinden, kommt es zu keiner Agglutinationsreaktion und die Hammel-Erythrozyten setzen sich auf dem Boden des Röhrchens ab. Betrachtet man die Röhrchen von unten her, so sieht man einen kompakten, dunklen knopfähnlichen Punkt.

Sind nun aber Antikörper im Serum vorhanden, können diese mit den mit Thyreoglobulin beladenen Hammel-Erythrozyten eine Agglutinationsreaktion eingehen. Dadurch kommt es nicht zu einem kompakten punktähnlichen Niederschlag der Erythrozyten, sondern vielmehr zu einer diffusen Erythrozytenaufschwemmung, die bei der Betrachtung von unten her flächenhaft aufgelockert ist.

Verwendet man zu spitz zulaufende Röhrchen, oder solche mit großem Durchmesser, kommt es auf jeden Fall - auch wenn Antikörper im Serum vorhanden sind - zu einem knopfartigen Absetzen der Hammel-Erythrozyten.

Man kann sich leicht vorstellen, daß bei Röhrchen mit spitz zulaufendem Boden die mit Antigen beladenen Hammel-Erythrozyten sich zu einem kompakten Punkt an der Spitze des Röhrchens absetzen, weil der für die Antigen-Antikörperreaktion vorhandene Raum viel zu klein ist. Andererseits ist auch bei Röhrchen mit zu großem Durchmesser einleuchtend, daß

0,1 ml Serum und 0,1 ml beladene Hammel-Erythrozyten ein zum vorhandenen Raum relativ zu geringes Volumen ergeben, um eine Reaktion eingehen zu können. Diese 0,2 ml werden sich vielmehr auf dem Boden des Röhrchens als flacher Belag festsetzen.

Die genausten Ergebnisse erhält man dann, wenn man den Titer bei derjenigen Verdünnung abliest, bei der sich die Zellen noch in diffuser Form absetzen. Ein Serum erscheint dann als fraglich positiv, wenn man auf dem Boden der Röhrchen einen schmalen Belag von agglutinierenden Zellen umgeben von einem dunklen Ring erkennt.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse, die mit frisch präparierten und konservierten, formalisierten Hammel-Erythrozyten gewonnen worden sind, ergab sich, daß die Titer, welche mit konservierten Hammelerythrozyten erhalten worden sind, beinahe immer mit denen, welche von frisch präparierten Hammelerythrozyten erhalten wurden, übereinstimmen. Von 107 Seren, die von der Firma "Wellcome Research Company" mit beiden Methoden untersucht worden sind, wurde in 88 Fällen dasselbe Ergebnis erhalten. In den restlichen 19 Fällen ergab sich bei der Festlegung des Titers eine Differenz um 1 Röhrchen, was um so weniger ins Gewicht fällt, als fraglich positive Ergebnisse als negativ bewertet worden sind.

V. SZINTIGRAPHIE DER SCHILDDRÜSE

Die Methode der Szintigraphie erlaubt es die Verteilung des radioaktiven Jods im Schilddrüsenparenchym darzustellen. Das Szintigramm wird mit Hilfe von kollimierten Szintillationszählern mit hohem Auflösungsvermögen registriert. Die szintigraphische Analyse liefert anatomische und funk-

tionelle Angaben, die für eine präzise Diagnose einer Thyreopathie unerläßlich sind. Sie gibt Aufschluß über Form und Volumen der Schilddrüse und erlaubt die isolierte funktionelle Erforschung eines Schilddrüsenknotens. Ebenfalls kann mit dieser Methode aberrierendes Parenchym erfaßt werden.

1. Der Szintigraph:

Mit dem Szintigraphen wird über dem zu untersuchenden Feld ein durch Kollimatoren richtungsempfindlich aufnehmender Szintillationszähler in horizontaler Richtung zeilenweise mäanderförmig bewegt. Synchron mit der Meßkopfbewegung läuft ein Registriersystem über eine Papierebene. Dieses empfängt über das an dem Szintillationszähler angeschlossene Strahlungsmeßgerät fortlaufend Informationen über die Strahlungsaktivitäten an den verschiedenen Meßpunkten. Synchron mit der Abtastung des Meßfeldes wird der Aktivitätsverlauf direkt auf Papier aufgezeichnet. Je nach dem Verfahren zeigt sich die Aktivitätsverteilung des zu messenden Organs als unterschiedliche Schwärzung (Photo-Scanner) bzw. als Verteilung einer Anzahl von Farbstrichen wechselnder Dichte, wobei jeder Farbe ein bestimmter Aktivitätsbereich zugeordnet ist (Color-Scanner).

Die in dieser Arbeit verwendeten Szintigramme sind alle mit dem Color-Scanner hergestellt worden.

Mit der Szintigramm-Methode ergeben sich demnach folgende diagnostische Möglichkeiten:

a) Bestimmung der Schilddrüsengröße.
b) Erfassung von Entwicklungsstörungen der Schilddrüse (z.B. Athyreose, Zungengrundstruma).
c) Hyperplasie der Schilddrüse (Struma diffusa parenchymatosa).
d) Struma nodosa.
e) Benigne und maligne Neoplasien der Schilddrüse.

f) Nachweis von Metastasen.
g) Bestimmung des postoperativen Status.

2. Szintigrammbefunde bei verschiedenen Schilddrüsenveränderungen:

a) Normale Schilddrüse (Abb. 1)

Die normale Schilddrüse ergibt im Szintigramm das klassische schmetterlingsförmige Bild mit den zwei seitlichen Lappen und dem Isthmus dazwischen. Die Intensität der szintigraphischen Darstellung hängt von der Akkumulation des radioaktiven Jodes ab.

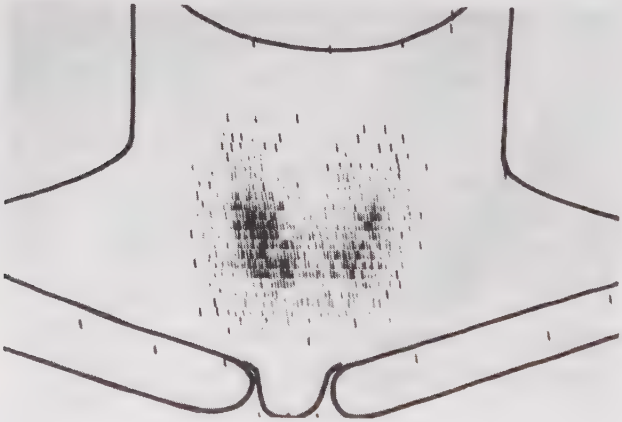

Abb. 1: Szintigramm einer normalen Schilddrüse.

b) Diffus vergrößerte Schilddrüse (Struma diffusa parenchymatosa) (Abb. 2)

Während größere diffuse Strumen palpatorisch meist sehr leicht zu erkennen sind, können kleinere und retrosternal reichende Strumen oft recht schwer festgestellt werden.

Im szintigraphischen Bild ist dagegen eine diffuse Hyperplasie eines oder beider Lappen immer deutlich zu erkennen.

Abb. 2: Szintigramm bei Struma diffusa parenchymatosa.

c) Inhomogen, fleckig speichernde Schilddrüse (Abb. 3,4,5)

Im Szintigramm inhomogen speichernder Schilddrüsen oder Strumen sind mehr oder weniger ausgedehnte Bezirke herabgesetzter Speicherung zu sehen (s. Abb. 3). Die Radiojodaufnahme kann auch stellenweise ganz fehlen (s. Abb. 4). Mitunter kommt es vor, daß ein Lappen sehr schwach oder gar nicht speichert, während der andere eine normale oder nur leicht inhomogene Speicherung aufweist (s. Abb. 5).

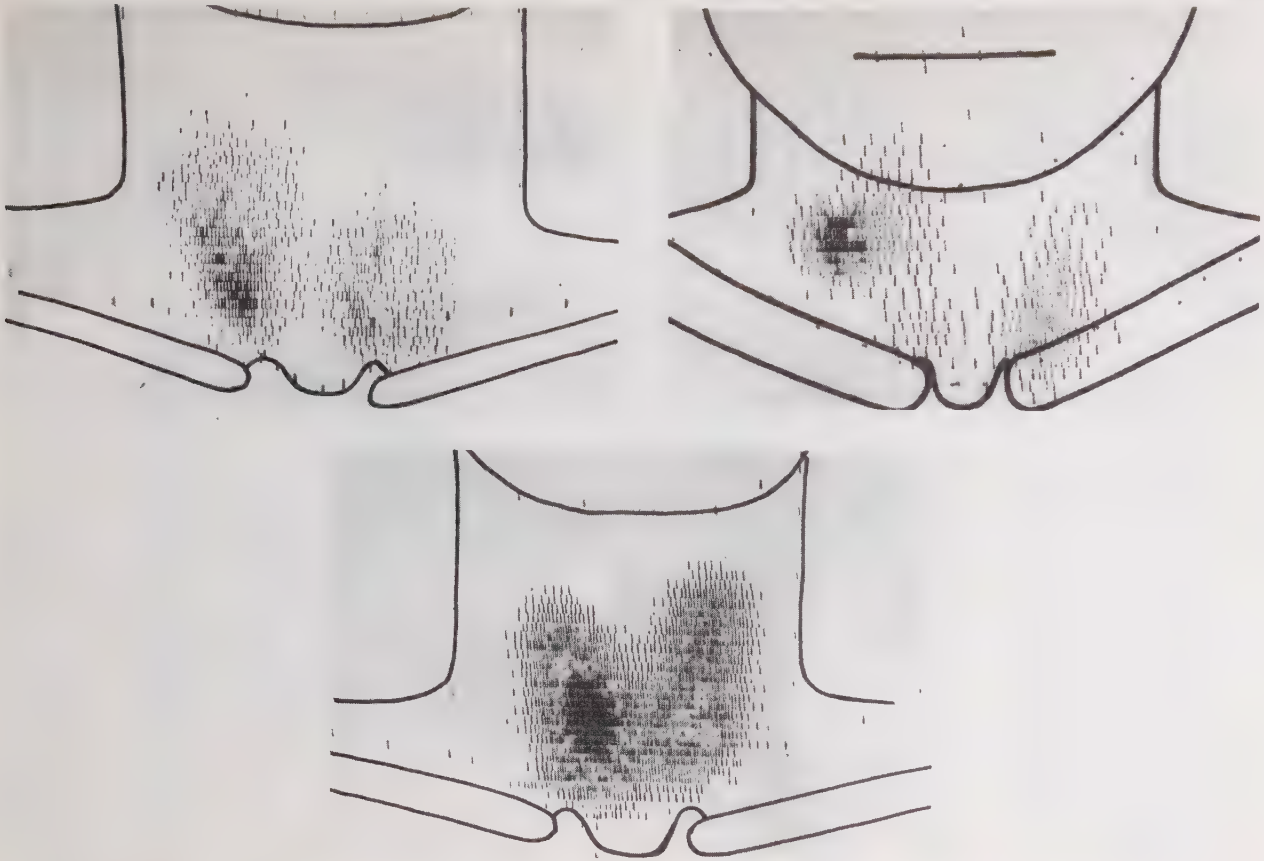

Abb. 3, 4 und 5: Szintigramm bei inhomogen fleckig speichernden Schilddrüsen.

d) Knotige Speicherung der Schilddrüse:

Knotenstruma (Struma nodosa) (Abb. 6)

Jede Struma, die in ihrem Parenchym Knoten aufweist, wird als Knotenstruma bezeichnet. Mittels Szintigraphie läßt sich der Funktionszustand von Schilddrüsenknoten untersuchen.

Abb. 6: Szintigramm bei Struma nodosa.

Kalte Knoten: (Abb. 7)

Es handelt sich hierbei um inaktives Gewebe. Das Radiojod wird gar nicht oder nur in sehr geringem Maße gespeichert. Der kalte Knoten ist auf Malignität verdächtig, wenn die übrige Schilddrüse ein normales Szintigramm zeigt. Im multinodulären Kropf dagegen entsprechen kalte Zonen meistens banalen fibrösen Knoten oder einem makrofollikulären Adenom. Auch Cysten, Blutungen, fibrös ausgeheilte Strumitiden und

Metastasen in der Schilddrüse können sich als kalte Knoten äußern.

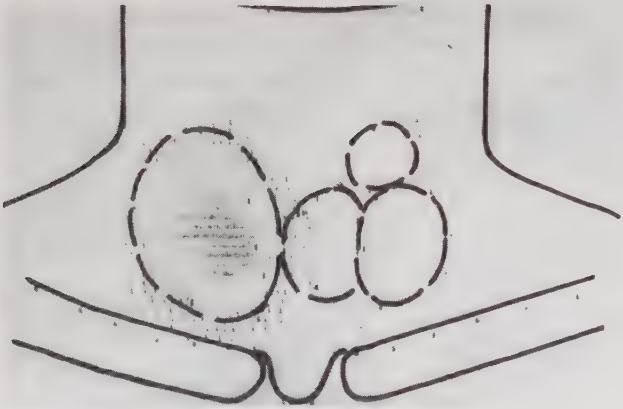

Abb. 7: Szintigramm bei kalten Knoten.

Warme Knoten:

Das Parenchym der meisten warmen Knoten weist ungefähr die gleiche Jodspeicherung auf, wie das der übrigen Schilddrüse.

Ein warmer Knoten kann aber auch ein warmes Adenom, das von einer Kapselhülle umgeben ist, darstellen. In diesem Fall handelt es sich meist um ein präsumptives toxisches Adenom, dem eine gewisse Autonomie zukommt. Die im folgenden genannten warmen Knoten sollen als präsumptive toxische Adenome verstanden werden.

Heiße Knoten (toxische Adenome) (Abb. 8)

Beim toxischen Adenom liegt die gesamte Aktivität in einem Knoten vor, während das umgebende Schilddrüsenparenchym überhaupt nicht oder nur sehr schwach speichert.
Wenn in einem Szintigramm nur ein einzelner, stark speichernder Knoten zu sehen ist und das umgebende Schilddrüsen-

gewebe überhaupt keine Speicherung aufweist, so sprechen wir von einem dekompensierten toxischen Adenom.
Ist dagegen das umgebende Gewebe noch schwach dargestellt, ist dies ein kompensiertes toxisches Adenom. Im Szintigramm ist ein solcher Knoten sehr schlecht von einem warmen Knoten zu unterscheiden. Die Entscheidung bringt der Suppressionstest mit anschließender Szintigraphie. Handelt es sich um einen warmen Knoten, so geht nach Gabe von Schilddrüsenhormon szintigraphisch die Speicherung etwa in gleicher Weise im Knoten wie im übrigen Parenchym zurück. Liegt aber ein kompensiertes, toxisches Adenom vor, so verschwindet im Szintigramm nur die übrige normale Schilddrüse, während der autonome Knoten unbeeinflußt bleibt.

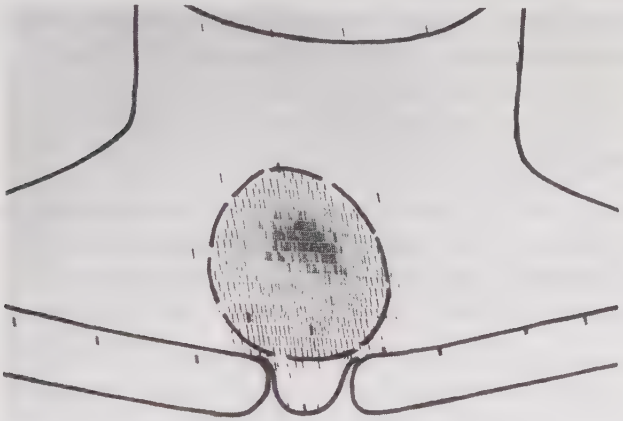

Abb. 8: Szintigramm bei toxischem Adenom.

VI. SCHILDDRÜSEN-ANTIKÖRPER BEI VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN DER SCHILDDRÜSE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES SZINTIGRAPHISCHEN BEFUNDES

1. Schilddrüsen-Antikörper bei Thyreoiditiden:

a) Thyreoiditis lymphomatosa HASHIMOTO

Die HASHIMOTO'sche Erkrankung nimmt innerhalb der Schilddrüsenerkrankung insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihr ein Antikörpernachweis in so hohem Prozentsatz gelingt, daß dieser heute als wesentliches Kriterium dieser Krankheit angesehen werden kann. Darüber hinaus pflegt der Antikörpertiter ungleich höher als bei den übrigen Schilddrüsenerkrankungen zu liegen. Die Ausbeute positiver Antikörperbefunde bei der chronischen Thyreoiditis ist selbstverständlich von Art und Technik der angewandten Nachweismethode abhängig. Unter Verwendung mehrerer Methoden konnten ROITT und DONIACH bei 98 % von 106 Patienten mit HASHIMOTO'scher Thyreoiditis Schilddrüsen-Antikörper im Serum nachweisen.

Im eigenen Material befand sich eine histologisch gesicherte Struma lymphomatosa, bei der mit Hilfe der HAR Antikörper im Serum nachgewiesen worden sind. Der Titer war mit 1 : 25 000 ziemlich hoch.

Außerdem konnte bei 8 Patienten mit der Verdachtsdiagnose Thyreoiditis oder Strumitis in 4 Fällen Antikörper nachgewiesen werden. Bei diesen positiven Befunden konnten Titer zwischen 1 : 250 und 1 : 2500 festgestellt werden; sie lagen also nicht so hoch, wie sie normalerweise bei HASHIMOTO'schen Erkrankungen gefunden werden.

In allen Fällen war im Szintigramm ein inhomogenes, teils fleckiges, teils asymmetrisches Speicherbild zu erkennen. Außerdem konnte in den meisten Fällen ein beschleunigter Jodumsatz beobachtet werden.

b) Subakute Thyreoiditis:

Bei der subakuten Thyreoiditis DE QUERVAIN, bei der Untersuchungen auf Antikörper in einer kleineren Anzahl von Fällen vorliegen, wurden Antikörper je nach dem Stadium der Erkrankung in verschieden hohem Prozentsatz gefunden. Die serologischen Untersuchungen fielen meistens schwach positiv, in der Regel aber negativ aus. Eigene Beobachtungen über das Vorkommen von Antikörpern konnten nicht gemacht werden, da sich histologisch gesicherte subakute Thyreoiditen in vorliegendem Material nicht befinden.

c) Struma fibrosa (Eisenharte Struma RIEDEL):

Über das Auftreten von Schilddrüsen-Antikörpern bei der RIEDEL'schen Struma fibrosa liegen nur vereinzelte Beobachtungen vor, umfangreiche immunologische Untersuchungsreihen stehen bisher noch aus.

Im eigenen Material befand sich eine histologisch gesicherte Struma fibrosa, die lymphatische Infiltrate im Interstitium aufwies und eine positive HAR ergab (Titer 1 : 250).
Im Szintigramm konnten mehrere kalte Knoten und eine inhomogene Speicherung festgestellt werden. Weiterhin waren im Radiojodtest erniedrigte Speicherwerte und ein beschleunigter Jodumsatz zu erkennen.

Diese Befunde weisen auf eine durch TSH stimulierte Schilddrüse hin, die versucht ihr reduziertes, funktionsunfähiges Parenchym durch vermehrte Tätigkeit auszugleichen.

2. Antikörper bei Euthyreose:

Nicht nur bei den verschiedenen Erkrankungen der Schilddrüse, sondern auch bei Schilddrüsen mit völlig euthyreotem

Stoffwechsel werden Antikörper gefunden. Die Inzidenz positiver Befunde liegt je nach Methode nach den meisten Autoren zwischen 0 und 10 %. Der Titer liegt im Vergleich zur Thyreoiditis sehr niedrig.

Eigene Ergebnisse:

Von den 271 Patienten, bei denen eine Euthyreose mit Hilfe des Radiojodtestes, der Serumaktivität nach 48 Stunden und des T3-Testes (Hamolsky) festgestellt wurde, zeigten 31 eine positive HAR ab einem Titer von 1 : 5. Das entspricht einem Prozentsatz von 11,4 %. Dieser relativ hohe Prozentsatz an positiven Ergebnissen ist dadurch zu erklären, daß es Schilddrüsen gibt, die in ihrer Funktion zwar völlig euthyreot sind, im szintigraphischen Bild aber eindeutig pathologische Veränderungen zeigen, wie z.B. kalte oder warme Knoten, knotig oder hyperplastisch verändertes Schilddrüsengewebe.

Wenn man demnach - wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist - die euthyreoten Schilddrüsen nach szintigraphischen Gesichtspunkten einteilt, ergibt sich, daß im Serum von Patienten, welche eine Schilddrüse normaler Größe und gleichmäßiger Speicherung besitzen, nur in 2 Fällen (2,2 %) Antikörper zu finden waren, während bei Schilddrüsen normaler Größe, aber mit ungleichmäßiger, fleckiger Speicherung in 10 % der Fälle Antikörper auftraten.

Auch bei vergrößerten Schilddrüsen erkennt man, daß bei fleckiger Speicherung (in 35 % der Fälle konnten Antikörper festgestellt werden) wesentlich öfters Antikörper auftreten, als bei gleichmäßig speichernden Strumen, welche nur in 7,4 % der Fälle eine positive HAR zeigten.

Bei beiden Speicherformen konnte allerdings in der Häufigkeit des Vorkommens von Antikörpern mit dem χ^2 - Test (Chi-Quadrat-Test) kein signifikanter Unterschied ermittelt

werden ($P < 0,1$). Insgesamt findet man bei diffus vergrößerten parenchymatösen Strumen in 10,4 % der Fälle Antikörper. Bei Knotenstrumen sind in 15,4 % der Fälle Antikörper nachzuweisen. Unterteilt man die Knotenstrumen in solche mit kalten Knoten und solche ohne kalte Knoten, so findet man bei den ersteren in 20,2 %, bei den anderen nur in 10 % der Fälle positive Resultate. Mit dem χ^2 - Test ergab sich ein $P < 0,5$, so daß der Unterschied in der Häufigkeit des Vorkommens von Antikörpern bei nodös veränderten Schilddrüsen mit kalten Knoten und ohne kalte Knoten nicht als signifikant betrachtet werden kann.

Sehr auffällig ist weiterhin, daß bei Schilddrüsen, die im Szintigramm isoliert einen kalten Knoten aufweisen, in 32 % der Fälle die HAR positiv war. Dagegen wiesen die warmen Knoten, die mit einer Euthyreose einhergingen alle negative Befunde auf.

Da kalte Knoten im Szintigramm darauf hinweisen, daß in diesem Bezirk der Schilddrüse kein funktionsfähiges Gewebe mehr vorhanden ist, welches Jod speichern kann, liegt die Annahme nahe, daß das Schilddrüsenparenchym durch anderes Gewebe ersetzt worden ist.

Aus pathologisch-anatomischen Untersuchungen ist bekannt, daß nicht selten fokale lymphozytäre Infiltrate in der Schilddrüse bis zu thyreoiditisähnlichen Bildern, besonders bei Frauen vorkommen, ohne daß anamnestische Angaben über eine Schilddrüsenveränderung oder Störung der Drüsenfunktion vorliegen. Der Prozentsatz entsprechender positiver histologischer und immunologischer Befunde ist mit annähernd 15 % größenordnungsmäßig gleich. Es ist deshalb anzunehmen, daß Schilddrüsen, die im Szintigramm kalte Areale zeigen, sei es nun im Form eines fleckigen Speicherbildes (17,2 % positive Befunde), sei es in Form von kalten Knoten (32 % positive Befunde), sich teilweise lymphoplasma-zelluläre Infiltrate befinden, welche als Ausdruck lokaler Autoimmunisierungspro-

zesse gedeutet werden können.

In dieser Richtung sprechen auch die Befunde, die man erhält, wenn man das prozentuale Vorkommen von Antikörpern bei gleichmäßiger, inhomogener und knotiger Speicherung vergleicht. Man erkennt aus der Tabelle, daß bei gleichmäßiger Speicherung nur in 4,2 % bei fleckiger dagegen in 17,2 % und bei knotiger sogar in 21,5 % der Fälle Antikörper im Serum auftreten. Mit dem χ^2 - Test läßt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen gleichmäßiger und inhomogener Speicherung ($P < 0,01$) und zwischen gleichmäßiger und knotiger Speicherung ($P < 0,01$) nachweisen, während zwischen inhomogener und knotiger Speicherung kein signifikanter Unterschied zu erheben ist ($P > 0,5$).

		neg.	pos.	zus.	%
gleichmäßige Speicherung	normale Größe	87	2	89	2,2
	vergrößert = Struma parenchymatosa	50	4	54	7,4
	zusammen	137	6	143	4,2
inhomogene Speicherung	normale Größe	37	4	41	10,0
	vergrößert (Struma parenchym.)	11	6	17	35,0
	zusammen	48	10	58	17,2
	normale Größe, insgesamt	124	6	130	3,9
	Struma parenchymatosa, insgesamt	61	10	71	10,4
	Struma parenchym. mit kalten Knoten oder kaltem Bezirk	14	1	15	6,6
Knotige Speicherung	Struma nodosa	32	6	38	15,4
	Struma nodosa ohne kalte Knoten	18	2	20	10
	Struma nodosa mit kalten Knoten	14	4	18	20,2
	Kalte Knoten (solitär)	19	9	28	32
	Warme Knoten	4	-	4	-
	insgesamt	55	15	70	21,5
	Euthyreose, zusammen	240	31	271	11,7

Tab. 1: Vorkommen von Auto-Antikörpern bei Euthyreosen.

3. Antikörper bei Hyperthyreose:

Bei Patienten mit einer Hyperthyreose kommen wesentlich häufiger Schilddrüsen-Antikörper vor als bei Menschen ohne Schilddrüsenerkrankung. Allerdings sind positive Resultate bei weitem nicht so häufig zu finden wie beim primären Myxoedem oder sogar wie bei der HASHIMOTO'schen Thyreoiditis.

Unten stehende Tabelle zeigt, daß in etwa 40 % der Thyreotoxikosen Schilddrüsen-Antikörper im Serum nachweisbar sind.

Autor	Fälle	Methode	positiv	Ergebn. in %
BLIZZARD, HAMWI, SKILLMAN and WHEELER (1959)	94	HAR	34	36
BLAGG (1960)	102	"	53	52
CLINE, SELENKOW, WISWELL (1960)	11	"	2	18
HALES, MYHILL et al. (1961)	98	"	43	44
HJORT, MOGENSEN	65	"	35	55
ROITT u. DONIACH	181	"	112	64

Tab. 2: Häufigkeit positiver Antikörper-Befunde bei der Thyreotoxikose nach verschiedenen Autoren (aus: Ergebn. Inn.Med. u. Kinderheilkunde 19, 380, 1963).

Eigene Ergebnisse (Tab. 3)

Von 115 Patienten, bei denen mit Hilfe des Radiojodtestes, der Serumaktivität nach 48 Stunden und des Hamolskytestes eine Hyperthyreose festgestellt wurde, konnte mit Hilfe der HAR bei 38 Patienten Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Das entspricht einem Prozentsatz von 34,5 %. Wenn man nun die positiven Ergebnisse mit den jeweiligen szintigraphischen Befunden vergleicht, so ergibt sich wiederum das auffällige Ergebnis, daß bei Schilddrüsen normaler Größe und gleichmäßiger Speicherung nur in 9,1 % Antikörper zu finden sind, dagegen bei Schilddrüsen ebenfalls normaler Größe aber mit inhomogener Speicherung in 65 % ein positiver Antikörperbefund zu erheben ist. Bei den diffus vergrößerten Schilddrüsen sind bei homogener Speicherung in 20 %, bei fleckiger Speicherung in 33,3 % der Fälle Antikörper nachzuweisen. So kann man auch hier wiederum die Feststellung treffen, daß dann vermehrte Antikörper im Serum auftreten, wenn die Schilddrüse ein inhomogenes Speicherbild im Szintigramm aufweist.

Berücksichtigt man die Größe der Schilddrüse nicht, sondern nur das Speicherbild, so sieht man, daß bei inhomogen speichernden Schilddrüsen in 55 %, bei völlig gleichmäßig speichernden Schilddrüsen dagegen nur in 15,4 % Antikörper auftreten.

Bei den knotig veränderten Schilddrüsen, welche insgesamt in 29 % der Fälle Antikörper im Serum besitzen, zeigt sich, daß hier nicht - wie bei der Euthyreose - die kalten Knoten die meisten positiven Resultate aufweisen. Vielmehr werden sie von den warmen Knoten (37,5 %) und den heißen Knoten (32 %) übertroffen. Danach folgen erst die kalten Knoten mit 25 % positiver Antikörperbefunde. Bei dem ziemlich hohen Prozentsatz an positiven Befunden bei warmen Knoten muß allerdings berücksichtigt werde, daß sich das übrige Schild-

drüsengewebe im Speicherbild inhomogen darstellte.

Die statistische Analyse mit dem χ^2 - Test ergibt eine deutliche Signifikanz in der Häufigkeit des Vorkommens von Antikörpern bei Schilddrüsen mit gleichmäßiger und inhomogener Speicherung ($P < 0,01$) und gleichmäßiger und knotiger Speicherung ($P < 0,01$). Dagegen fällt der Unterschied zwischen inhomogener Speicherung und knotiger Speicherung mit einem $P < 0,05$ nicht so deutlich aus. Bei den Knotenstrumen, welche in 24 % der Fälle Antikörper aufweisen, ist ähnlich wie bei der Euthyreose der auffällige Befund zu erheben, daß diejenigen Strumen, welche in ihrem Parenchym kalte Knoten besitzen, mit 33 % an positiven Ergebnissen wesentlich öfters Antikörper im Serum haben, als solche, deren Parenchym keine kalten Knoten aufweist. Ein signifikanter Unterschied ist auch hier wiederum mit dem χ^2 - Test nicht zu erheben ($P > 0,5$).

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen:

Der Prozentsatz positiver Antikörperbefunde liegt bei der Hyperthyreose mit 34,5 % wesentlich höher als bei der Euthyreose mit 11,4 %. Ebenso wie bei der Euthyreose findet man auch bei der Thyreotoxikose die meisten positiven Resultate bei Schilddrüsen, welche im Szintigramm ein inhomogenes, meist fleckiges oft auch nicht seitengleiches Bild zeigen. Wenn auch die Inzidenz positiver Ergebnisse bei hyperthyreoten Schilddrüsen mit fleckiger Speicherung (55 %) jene bei euthyreoten Schilddrüsen mit fleckiger Speicherung (17,2 %) bei weitem übertrifft, so kann man doch sagen, daß bei beiden Funktionszuständen der Schilddrüse eine auffallende Korrelation zwischen dem Vorkommen von Antikörpern und dem szintigraphischen Bild besteht. Daß bei der Hyperthyreose vermehrt Antikörper auftreten, wird dadurch erklärt, daß in Schilddrüsen mit hyperthyreotem Funktionszustand wesentlich häufiger fokale lymphozytäre Infiltrationen auftreten als bei euthyreoten Schilddrüsen.

Diese histologischen Veränderungen sind höchst wahrscheinlich als Ausdruck immunologischer Reaktionen zu werten.

WHITESELL und BLACK (1949)widmeten dem Problem der verschieden stark ausgeprägten infiltrativen Veränderung in hyperplastischen Schilddrüsen eine ausführliche statistische Untersuchung und stellten dabei eine eindeutig positive Korrelation zwischen der Ausdehnung der lymphoplasmazellulären Infiltration und dem Prozentsatz postoperativer Hypothyreosen fest.

Dieser Befund kann möglicherweise durch neuere immunologische Beobachtungen erklärt werden. BLAGG (1960) fand nach Jod-131-Behandlung von Basedow-Kranken bei den Fällen, die euthyreot geworden waren in 55 % Schilddrüsen-Antikörper im Serum, während er bei denjenigen, die nach der genannten Behandlung eine Hypothyreose aufwiesen, in 77 % der Fälle Antikörper nachweisen konnte. Fast zu den gleichen Ergebnissen kamen SMART und OWEN (1960), GAMMIE u.a. (1961), sowie HJORT und MOGENSEN (1962) bei Patienten, die nach Schilddrüsenresektion hypothyreot geworden sind. Zur Erklärung dieser Befunde stehen 2 Möglichkeiten offen: Bei einzelnen Patienten hat es sich möglicherweise nicht um echte Basedow'sche Erkrankungen, sondern um die gelegentlich beschriebenen Fälle einer primär entzündlichen Schilddrüsenveränderung mit vorhergehender Hyperthyreose gehandelt. Auf der anderen Seite ist es vorstellbar, daß bei einer individuellen Neigung zur Bildung von Antikörpern durch die Operation oder Jod-131-Therapie eine autoaggressive Entzündung und damit eine Schädigung des nach der Behandlung verbleibenden funktionsfähigen Schilddrüsengewebes ausgelöst wird.

		neg.	pos.	zus.	%
gleichmäßige Speicherung	normale Größe	10	1	11	9,1
	vergrößert (Struma parenchymatosa)	12	3	15	20,0
	zusammen	22	4	26	15,4
inhomogene Speicherung	normale Größe	7	13	20	65,0
	vergrößert	6	3	9	33,3
	zusammen	13	16	29	55,0
	normale Größe, insgesamt	17	14	31	45,0
	Struma parenchymatosa, insgesamt	18	6	24	25,0
knotige Speicherung	insgesamt	44	18	62	29,0
	Struma nodosa	19	6	25	24,0
	Struma nodosa ohne kalte Knoten	13	3	16	18,8
	Struma nodosa mit kalten Knoten	6	3	9	33,3
	Kalte Knoten (solitär)	3	1	4	25,0
	Warme Knoten (inhomogene Speicherung)	5	3	8	37,5
	Heiße Knoten (toxische Adenome)	17	8	25	32,0
	zusammen mit toxischen Adenomen	77	38	115	34,5
	zusammen ohne toxische Adenome	60	30	90	33,3
	davon mit Jod-131 behandelt	16	8	24	33,3
	nicht mit J-131 behandelt ohne tox.Adenom	44	22	66	33,3
	mit tox.Adenom	61	30	81	37,0

Tab. 3: Vorkommen von Auto-Antikörpern bei Hyperthyreosen.

4. Schilddrüsen-Antikörper nach operativen Eingriffen und Jod-131-Therapie:

Falls die Theorie zu Recht besteht, daß der Austritt von Thyreoglobulin aus den Follikeln und sein Kontakt mit den antikörperbildenden Zellen den Anstoß zur Bildung von Schilddrüsen-Autoantikörpern geben kann, muß man ein gehäuftes Auftreten von Antikörpern nach therapeutischen Maßnahmen erwarten, die eine Herauslösung von Kolloid aus den Follikeln bewirken.

a) Schilddrüsen-Antikörper nach Strumektomie:

In der Literatur (WITEBSKY et al.) wird ein Fall beschrieben, bei dem 4 Monate nach einer Operation die HAR gegen das konservierte eigene Thyreoglobulin deutlich positiv wurde. Andererseits wurde bei 29 Patienten, die sich einer Schilddrüsenresektion unterzogen haben, in über 80 % vorübergehend Thyreoglobulin im Serum nachgewiesen, aber nur in einem Fall wurden Auto-Antikörper gefunden.

Im eigenen Material konnten in 10,8 % von 34 Fällen Antikörper nachgewiesen werden.
Da nur relativ selten Antikörper vorkommen, muß man annehmen, daß die im Blut kreisenden Mengen von Thyreoglobulin keineswegs ausreichend sind, um einen Autoaggressionsprozeß auszulösen.

	neg.	pos.	zus.	%
Strumarecidiv	14	3	17	17,6
davon mit Stumpfphänomen	2	1	3	33,3
Restschilddrüse	16	1	17	5,8
davon mit Stumpfphänomen	7	-	7	-
insgesamt	30	4	34	10,8

Tab. 4: Vorkommen von Auto-Antikörpern nach operativen Eingriffen.

b) Antikörper nach Radio-Jod-Therapie:

Das für die Antikörperbildung hauptsächlich verantwortliche Antigen Thyreoglobulin ist nicht nur nach operativen Eingriffen sondern auch nach Therapie mit Radiojod im Serum gefunden worden.

TAYLOR und SCLARE (1961) untersuchten im Tierversuch, wie lange es dauert bis nach verabfolgter Radiojodtherapie das histologische Bild der Schilddrüse Zeichen einer Thyreoiditis aufwies (Zerstörung der Follikel, Fibroblastenwucherung, Rundzellinfiltrate).

Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß abhängig von der Höhe der Radiojoddosis nach 7 - 28 Tagen histologische Merkmale einer Thyreoiditis zu finden waren. Obwohl durch die Destruktion der Follikel, die in den histologischen Präparaten deutlich zu erkennen war, eine Freisetzung von Kolloid und damit von Thyreoglobulin stattgefunden haben muß, konnten sie in keinem Fall über längere Zeit hinweg Antikörper im Serum nachweisen. Auf Grund dieser Tatsache nahmen sie an, daß die Entwicklung der Thyreoiditis nach Radiojodbehandlung ohne Antikörperbildung vor sich geht.

Dagegen fand BLAGG (1960) Antikörper bei Basedow-Patienten nach Jod-131-Behandlung in einem etwas höheren Prozentsatz als bei Unbehandelten. Wie schon erwähnt wurde, stellte er auch fest, daß nach Jod-131-Therapie dann vermehrt Antikörper auftraten, wenn die Patienten in einen hypothyreoten Zustand geraten waren. Der Antikörpertiter war in den meisten Fällen allerdings niedrig. Daß nach Jod-131-Behandlung mit nachfolgender Hypothyreose vermehrt Antikörper auftreten, mag ein Hinweis darauf sein, daß ein Autoimmunprozeß abgelaufen ist, der funktionsfähiges Parenchym zerstört und damit zur Unterfunktion geführt hat.

Von 24 im eigenen Material befindlichen mit Radiojod behandelten Hyperthyreosen, die auf Antikörper untersucht worden

sind, traten in 8 Fällen Antikörper auf. Dies entspricht einem Prozentsatz von 33,3 %. Bei den nicht behandelten Hyperthyreosen wurden in 30 % der Fälle Antikörper gefunden. Die Differenz von 3 % kann keinesfalls als signifikant betrachtet werden ($P > 0,5$). Aus diesen Ergebnissen kann demnach nicht geschlossen werden, daß nach Jod-131-Therapie vermehrt Antikörper auftreten. Vielmehr ist ersichtlich, daß der prozentuale Antiel an positiven Ergebnissen bei behandelten und unbehandelten Hyperthyreosen in der gleichen Größenordnung rangiert.

5. Antikörper beim toxischen Adenom (Tab. 5)

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist, treten beim toxischen Adenom in 27,4 % der Fälle Antikörper auf. Untersucht man, ob im Vorkommen von Antikörpern zwischen kompensiertem und dekompensiertem toxischem Adenom ein Unterschied besteht, so stellt man fest, daß bei beiden Formen des toxischen Adenoms der prozentuale Anteil an positiven Befunden ungefähr gleich groß ist.

Heiße Knoten,die gleichzeitig mit einer Hyperthyreose einhergehen, weisen in 32 % Antikörper auf. Der Prozentsatz an positiven Befunden entspricht also dem, der bei Hyperthyreosen allgemein gefunden wurde (34,5 %) und spricht dafür, daß zwischen toxischen Adenomen, die ja so gut wie immer mit einer Hyperthyreose einhergehen, und anderen Hyperthyreoseformen im Vorkommen von Antikörpern kein Unterschied zu finden ist.

6. Antikörper bei Hypothyreose (Tab. 6)

In Bezug auf Häufigkeit und Vorkommen von Schilddrüsenantikörpern und Höhe des Antikörpertiters folgt der Hashimoto'

		kompensiert				dekompensiert			
		neg.	pos.	zus.	%	neg.	pos.	zus.	%
Warme Knoten	ohne Hyperthyreose	2	-	2	-	-	-	-	-
Heiße Knoten	mit Hyperthyreose	8	4	12	33	9	4	13	30,6
	ohne Hyperthyreose	4	1	5	20	1	-	1	-
	insgesamt	12	5	17	29,5	10	4	14	28,5
	zusammen	14	5	19	26,4	10	4	14	28,5
kompensiert + dekompensiert		24	9	33	27,4				

Tab. 5: Vorkommen von Auto-Antikörpern beim toxischen Adenom.

schen Thyreoiditis das primäre Myxoedem.
ROITT und DONIACH (1960) fanden bei 83 %, OWEN und SMART (1958) bei 81 %, BLIZZARD, HAMWI u.a. (1959) bei 70 % der Fälle mit Hilfe der passiven HAR Antikörper.
Im eigenen Krankengut befanden sich 4 primäre Hypothyreosen, von denen bei einer eine positive Antikörperreaktion auftrat.

OWEN und SMART (1958) haben in Vergleichsuntersuchungen festgestellt, daß die Antikörpertiter beim primären Myxoedem in derselben Größenordnung liegen, wie bei der älteren oder anbehandelten Thyreoiditis lymphomatosa und haben dadurch die Annahme, daß das primäre Myxoedem das Endergebnis einer abgelaufenen Thyreoiditis lymphomatosa ist, untermauert.

Bei sekundärer Hypothyreose verschiedener Ätiologie wurde von SKANSE u. NILSON (1961) ca in 50 % ein positiver Ausfall der HAR beobachtet.

Von den 4 sekundären Hypothyreosen, die sich im eigenen Material befanden, konnte bei einer Antikörper, allerdings mit sehr niedrigem Titer nachgewiesen werden.

		neg.	pos.	zus.	%
primär	keine Zungengrundstruma	4	1 (1:25)	5	20
	Zungengrundstruma	8	-	8	-
	zusammen	12	1	15	
sekundär		3	1	4	25
primär oder sekundär		1	-	1	-
zusammen		16	2	18	11

Tab. 6: Vorkommen von Antikörpern bei Hypothyreosen.

7. Antikörper bei Struma maligna (Tab. 7)

Positive Antikörperbefunde bei der Struma maligna sind nicht selten. Allerdings kommen die einzelnen Autoren - ähnlich wie bei der Thyreotoxikose - zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. Die Prozentzahl an positiven Befunden schwankt zwischen 0 und 32 %. Ebenso wie bei den Thyreotoxikosen sind auch bei Neoplasmen der Schilddrüse z.T. ausgehnte lymphozytäre Infiltrationen bis zu Hashimoto-ähnlichen Bildern beschrieben worden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß bei der Struma maligna die immunologischen Befunde mit solchen histologischen Veränderungen parallel gehen. Tatsächlich wurden bei einem Fall von Schilddrüsenkarzinom mit ausgedehnten lymphozytären Infiltrationen Thyreoglobulin-Antikörper ungewöhnlich hohen Titers nachgewiesen.

Eigene Ergebnisse:

Im eigenen Material befanden sich 30 histologisch gesicherte maligne Strumen und 6 Schilddrüsen, bei denen auf Grund des szintigraphischen Bildes und der Funktionsteste eine maligne Destruktion angenommen wurde. Bei den letztgenannten 6 Fällen, die histologisch nicht gesichert sind, konnte in 1 Fall eine positive HAR beobachtet werden. Die 20 histologisch gesicherten Schilddrüsen wurden - wie aus Tabelle 7 ersichtlich - danach eingeteilt, ob sie unbehandelt, mit Radiojod therapiert oder extern z.B. mit Telekobalt bestrahlt worden sind. Es ergab sich, daß von 3 unbehandelten, malignen Strumen bei einer Antikörper im Serum zu finden waren, von 10 mit Radiojod therapierten 2 mal (20 %) ein positiver Befund zu erheben war und bei 17 extern bestrahlten ebenfalls in 2 Fällen (10,8 %) Antikörper auftraten.
Bei sämtlichen 30 histologisch gesicherten Schilddrüsen traten also insgesamt 5 mal Antikörper auf, was einem Prozentsatz von 16,6 % entspricht. In allen Fällen war der Antikörpertiter nicht sehr hoch. Ob tatsächlich bei malignen Schilddrüsen, die mit Radiojod bestrahlt worden sind, beinahe doppelt so oft Antikörper auftreten, wie bei extern bestrahlten, müßte anhand einer größeren Versuchsserie nachgewiesen werden.

		neg.	pos.	zus.	%
Verdacht auf Struma maligna		5	1	6	16,6
Histologisch gesichert	unbehandelt	2	1	3	33,3
	mit Jod-131 behandelt	8	2	10	20,0
	extern bestrahlt	15	2	17	10,8
	zusammen	25	5	30	16,6
insgesamt		30	6	36	16,6

Tab. 7: Vorkommen von Auto-Antikörpern bei Struma maligna.

VII. VORKOMMEN VON ANTIKÖRPERN BEI VERSCHIEDENEN SZINTIGRAMMBEFUNDEN. (Abb. 9)

Es wurde zwar schon vorher bei der Besprechung über das Vorkommen von Antikörpern bei den einzelnen Erkrankungen der Schilddrüse die jeweiligen szintigraphischen Befunde mit berücksichtigt. In dieser Untersuchungsreihe soll nunmehr festgestellt werden, ob unabhängig vom Funktionszustand der Schilddrüse zwischen bestimmten szintigraphischen Bildern und dem Vorkommen von Antikörpern eine Korrelation besteht.

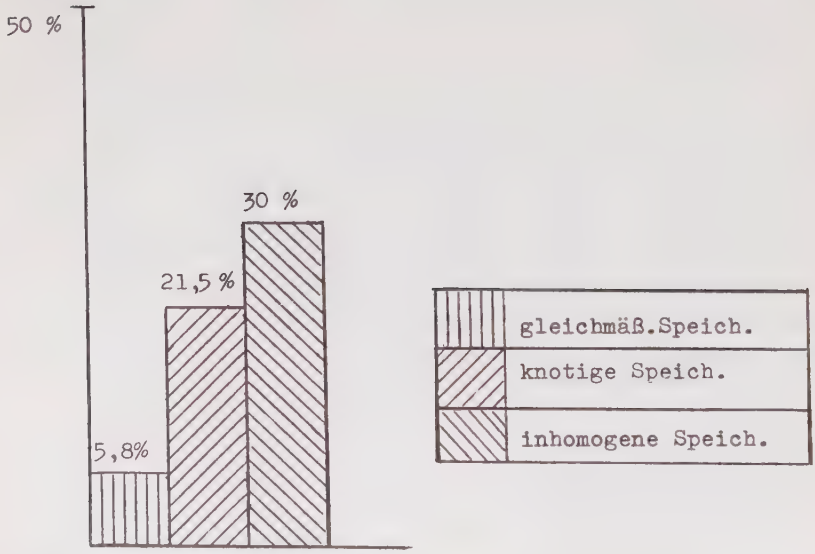

Abb. 9: Vorkommen von Antikörpern bei gleichmäßiger, knotiger und inhomogener Speicherung.

1. Vorkommen von Antikörpern bei nicht knotig veränderten Schilddrüsen. (Tab. 8)

Zu den Schilddrüsen, die im Szintigramm keine knotigen Veränderungen zeigen, werden 1. jene gerechnet, die im ganzen Organ gleichmäßig speichern, 2. solche, die eine unregelmäßige, fleckige Speicherung aufweisen und 3. gleichmäßig oder ungleichmäßig speichernde diffuse parenchymatöse Strumen, bei denen keine kalten Knoten im Szintigramm zu finden sind. Von den insgesamt 256 nicht knotig veränderten Schilddrüsen konnte bei 36 eine positive HAR beobachtet werden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 14 %.

Da in diesem Material 169 völlig gleichmäßig speichernde Schilddrüsen enthalten sind, bei denen kaum Antikörper zu erwarten sind, ist es erforderlich zu untersuchen, wie hoch der Prozentsatz an Antikörpern an nicht nodös veränderten Schilddrüsen mit unregelmäßiger, fleckiger Speicherung ist.

Von 87 unregelmäßig fleckig speichernden Schilddrüsen konnten in insgesamt 26 Fällen Antikörper nachgewiesen werden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 30 %. Der prozentuale Anteil an positiven Befunden bei Schilddrüsen mit inhomogener Speicherung übertrifft also den bei Schilddrüsen mit gleichmäßiger Speicherung, die nur in 5,8 % der Fälle Antikörper aufweisen, bei weitem. Dieser Unterschied ist statistisch deutlich signifikant. Mit dem χ^2 - Test ergab sich $P < 0{,}001$. Weiterhin war die Feststellung zu treffen, daß die Häufigkeit im Vorkommen von Antikörpern wohl kaum mit der Größe der Schilddrüse in Zusammenhang zu bringen ist, sondern sich vielmehr nach dem Speicherbild der Schilddrüse richtet.

Das Vorkommen von Autoantikörpern bei diffus vergrößerten parenchymatösen Strumen, die im szintigraphischen Bild eine fleckige Speicherung zeigen, liegt mit 34,5 % etwas höher als bei Schilddrüsen normaler Größe und fleckigem Speicherbild, die in 28 % Antikörper im Serum aufweisen. Dieser Unter-

schied ist vielleicht dadurch zu erklären, daß vergrößerte Schiddrüsen etwas häufiger mit einer Hyperthyreose einhergehen, als Schilddrüsen normaler Größe. Von 161 normal grossen, nicht knotig veränderten Schilddrüsen befanden sich 31 (19,4 %) in hyperthyreotem Funktionszustand; dagegen zeigten von 95 parenchymatösen Strumen 24 (25 %) eine Hyperthyreose. Wie früher schon berichtet wurde, treten bei Patienten, die an einer Hyperthyreose leiden, viel häufiger Antikörper auf, als bei Personen mit euthyreoter Stoffwechsellage.

Wenn man also den Funktionszustand völig unberücksichtigt läßt und sich nur nach dem Speicherbild orientiert, kann man sagen, daß bei ungefähr 1/3 aller Schilddrüsen, die im Szintigramm ein fleckiges Speicherbild zeigen, mit dem Boyden-Test Antikörper gegen Thyreoglobulin nachzuweisen sind.

Vorkommen von Schilddrüsenantikörpern bei knotig veränderten Schiddrüsen. (Tab. 9)

Von den 174 knotig veränderten Schiddrüsen wurden bei 37 Antikörper im Serum nachgewiesen, was einem Prozentsatz von 21,5 % entspricht. Es traten also in ca 10 % der Fälle weniger Antikörper auf als bei fleckig speichernden Schilddrüsen. Der Unterschied ist jedoch nicht als signifikant zu bezeichnen ($P<0,5$). Man kann allerdings eine deutliche Signifikanz ($P<0,001$) im Vorkommen von Antikörpern zwischen gleichmäßiger und knotiger Speicherung feststellen.

Bei heißen Knoten (toxische Adenome) kamen in 27,4 % bei kalten Knoten in 25 %, bei warmen in 21,5 %, bei Knotenstrumen in 18 % der Fälle Antikörper vor.

Auffällig ist wiederum, daß bei Knotenstrumen, welche kalte Knoten im Szintigramm zeigen, in 26 % der untersuchten Fälle Antikörper auftraten, also beinahe doppelt so häufig wie bei der Struma nodosa ohne kalte Knoten, bei der in 14 % der

Fälle Antikörper zu finden waren. Der Prozentsatz von 26 % korreliert auffallenderweise mit dem, der bei solitär vorkommenden kalten Knoten (25 %) gefunden worden ist. Untersucht man, wie hoch der jeweilige prozentuale Anteil der verschiedenen Knotenformen mit positiven Antikörperbefunden an den gesamten 37 knotig veränderten Schilddrüsen, die eine positive HAR zeigten, ist, so findet man - wie aus Abb. 10 leicht zu erkennen ist -, daß Schilddrüsen mit kalten Knoten 53 %, Schilddrüsen mit heißen Knoten 25 %, Knotenstrumen 13,8 % und Schilddrüsen mit warmen Knoten 8,2 % der positiven Befunde ausmachen.

Bei nicht knotig veränderten Schilddrüsen, machen die flekkig speichernden Szintigramme74,4 %,die gleichmäßig speichernden dagegen nur 25,6 % aller positiven Befunde aus (Abb. 11). Daraus ist zu erkennen, daß über die Hälfte aller positiven Befunde bei knotig veränderten Schilddrüsen von Schilddrüsen stammen, die kalte Knoten besitzen, bei denen also ein Teil des funktionsfähigen Parenchyms zu einem Knoten aus inaktivem Gewebe umgewandelt worden ist. Bei aktiven Knoten insgesamt - seien es nun heiße, warme oder normal speichernde Knoten - beträgt dagegen der prozentuale Anteil an den positiven Ergebnissen 47 %.

Ebenso auffällig ist der Befund, daß bei nicht knotig verändertem Schilddrüsenparenchym, Schilddrüsen mit fleckiger Speicherung, bei denen also Zonen regelrechter Speicherung mit solchen geringer oder ohne Speicherung abwechseln, ca 3/4 aller positiven Ergebnisse ausmachen. Auch hier ist wiederum das gleiche Prinzip zu erkennen, daß Schilddrüsen, in denen offensichtlich funktionstüchtiges Parenchym zugrunde geht vermehrt Antikörper im Serum aufweisen als regelrecht speichernde Schilddrüsen ohne Parenchymausfall.

		neg.	pos.	zus.	%
Nicht knotig veränderte Schilddrüsen insgesamt		220	36	256	14,0
Gleichmäßige Speicherung		159	10	169	5,8
Inhomogene Speicherung		61	26	87	30,0
Normale Größe	gleichmäßige Speicherung	97	3	100	3,0
	inhomogene Speicherung	44	17	61	28,0
Struma parenchymatosa	ohne kalte Knoten	79	16	95	16,8
	ohne kalte Knoten, gleichmäßig speichernd	62	7	69	10,0
	ohne kalte Knoten, inhomogen speichernd	17	9	26	34,5

Tab. 8: Vorkommen von Antikörpern bei nicht knotig veränderten Schilddrüsen.

		neg.	pos.	zus.	%
Knotig veränderte Schilddrüsen insgesamt		137	37	174	21,5
Heiße Knoten		24	9	33	27,4
Kalte Knoten (ohne Strumae malignae)		57	19	76	25,0
Warme Knoten		11	3	14	21,5
Struma nodosa	insgesamt	51	12	63	18,0
	ohne kalte Knoten	31	5	36	14,0
	mit kalten Knoten	20	7	27	26,0
Struma parenchymatosa mit kalten Knoten		14	1	15	6,7

Tab. 9: Vorkommen von Antikörpern bei knotig veränderten Schilddrüsen.

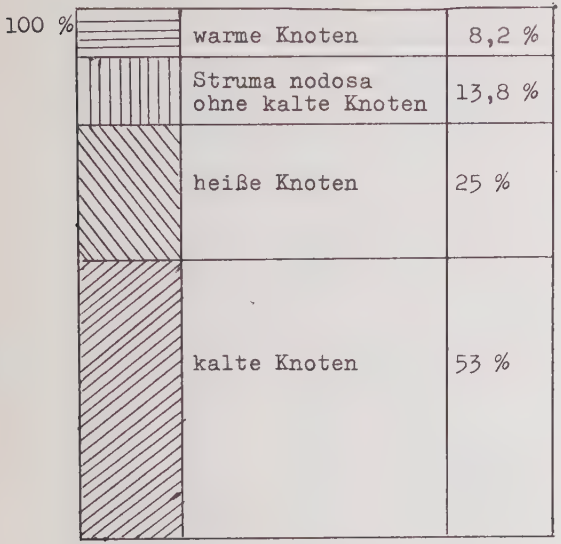

Abb. 10: Prozentualer Anteil der einzelnen Knotenarten mit positivem Antigenkörperbefund an sämtlich knotig veränderten Schilddrüsen mit positivem Antikörperbefund

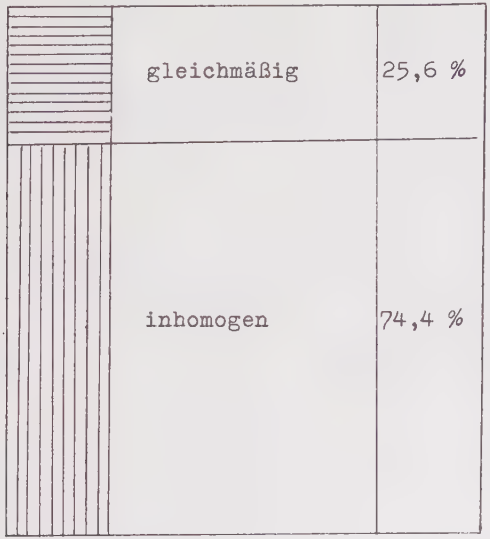

Abb. 11: Prozentualer Anteil von gleichmäßig und inhomogen speichernden Schilddrüsen mit positivem Antikörperbefund an sämtlichen gleichmäßig und inhomogen speichernden Schilddrüsen mit positivem Antikörperbefund.

3. Antikörper-Titer-Höhe bei gleichmäßiger, knotiger und fleckiger Speicherung im Szintigramm der Schilddrüse (Abb. 12)

Jedes Serum, das mit Thyreoglobulin beladenen Hammel-Erythrozyten eine positive indirekte Haemagglutinationsreaktion ergab, wurde in einer Verdünnungsreihe auf den quantitativen Gehalt an Antikörpern untersucht.

Dabei wurden Titer von 1 : 5 bis 1 : 250 000 gefunden. Bei der Auswertung dieser Befunde wurden 3 Gruppen von Seren unterschieden:

1. Solche niedrigen Titers (1 : 5 bis 1 : 250)
2. Solche hohen Titers (1 : 2500 bis 1 : 25 000)
3. Solche sehr hohen Titers (1 : 250 000 bis 1 : 2 500 000).

Aus Abb. 12 ist folgendes zu erkennen:
Bei den gleichmäßig speichernden Schilddrüsen wurden in 66,6 % niedrige und 33,4 % mittelhohe Titer gefunden. Ein Serum sehr hohen Titers kam nicht vor.
Bei den knotig veränderten Schilddrüsen traten in 55,5 % niedrige Titer, in 39 % hohe Titer und in 5,5 % sehr hohe Titer auf.

Teilt man die knotig veränderten Schilddrüsen nach den verschiedenen Knotenarten auf, so erkennt man, daß in der Reihenfolge heiße Knoten, Knotenstruma, solitäre kalte Knoten, warme Knoten der prozentuale Anteil niedriger Titer abnimmt, der hoher und sehr hoher Titer dagegen zunimmt (Abb. 13).

Die fleckig speichernden Schilddrüsen zeigen in 34 % niedrige Titer, in 54 % hohe Titer und in 11,4 % sehr hohe Titer.
Aus dem Schaubild ist deutlich zu ersehen, daß in der Reihenfolge gleichmäßige, knotige, inhomogene Speicherung der prozentuale Anteil niedriger Titer abnimmt, während er bei hohen und sehr hohen Titern ansteigt. Weitaus die höchsten Titer findet man bei den Schilddrüsen, welche im Szintigramm ein unregelmäßig fleckiges Bild zeigen.

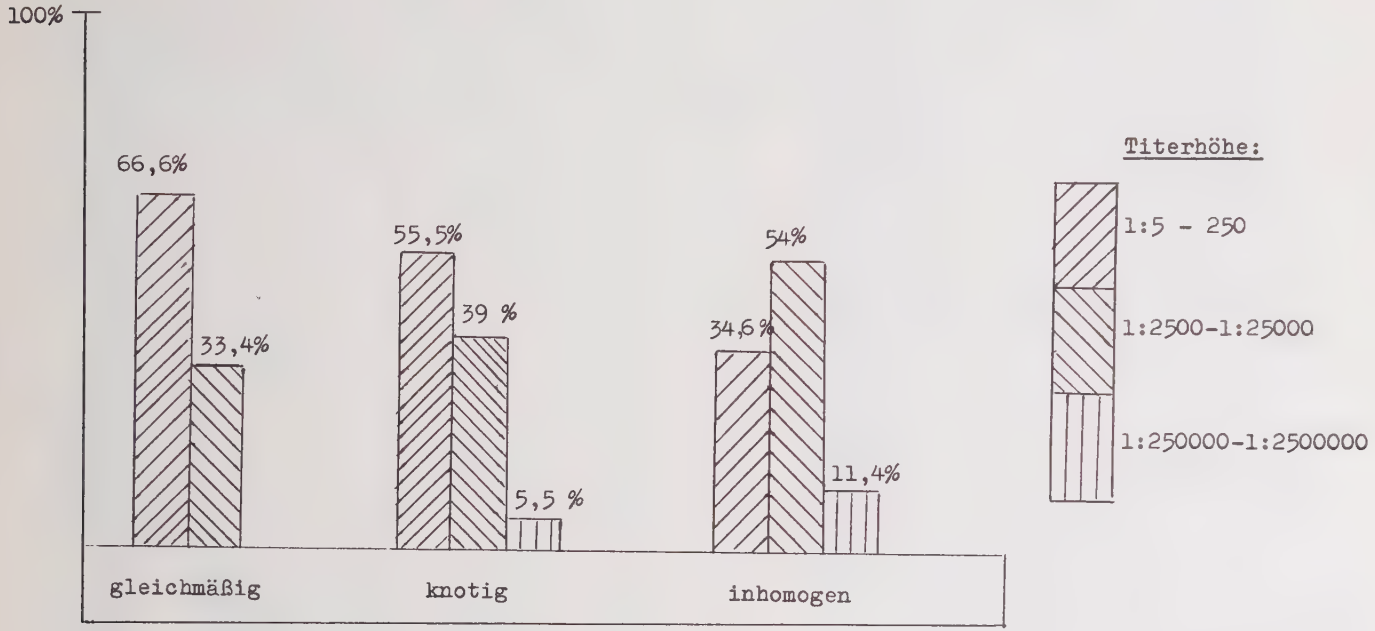

Abb. 12: Titerhöhe bei gleichmäßiger, knotiger und inhomogener Speicherung.

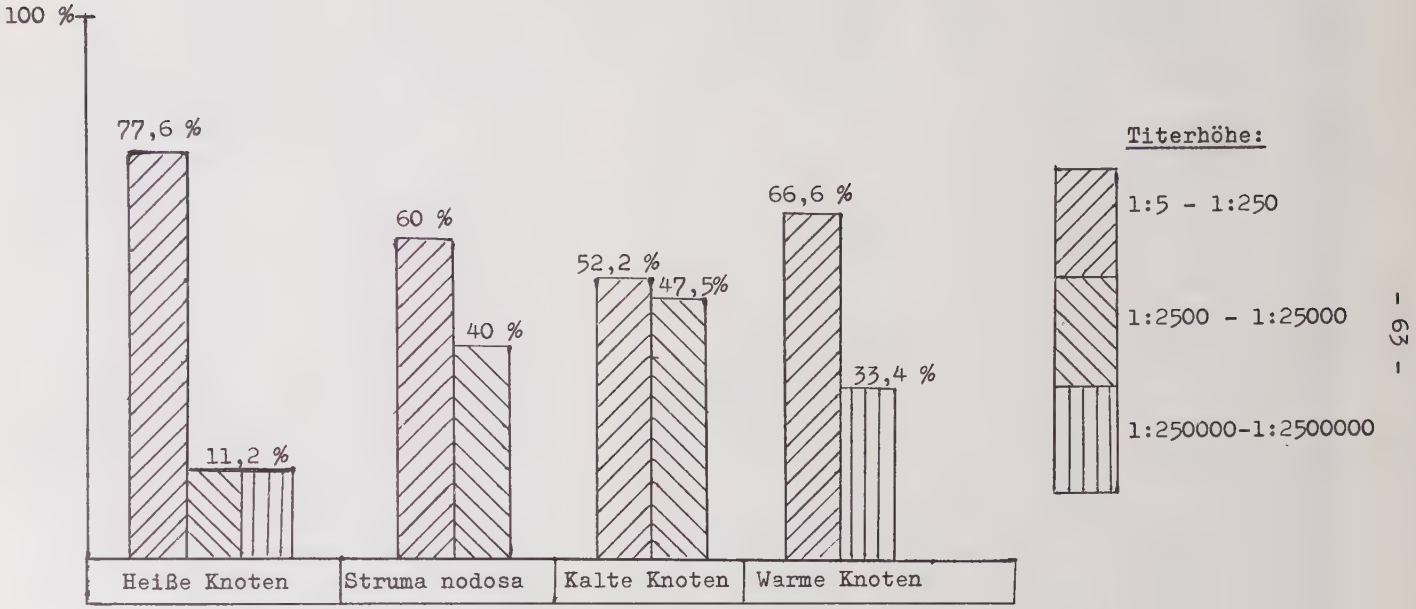

Abb.13: Titerhöhe bei den verschiedenen Knotenarten.

VIII. VORKOMMEN VON AUTO-ANTIKÖRPERN BEI VERSCHIEDENEN ALTERSKLASSEN

Wenn man die Anzahl positiver Ergebnisse nach dem Alter der Patienten aufschlüsselt und den jeweiligen prozentualen Anteil der einzelnen Altersklassen an positiven Antikörperbefunden vergleicht, findet man - wie aus Tab. 12 ersichtlich ist folgendes: In sämtlichen Altersklassen liegt der Prozentsatz positiver Resultate mit ca 20 % in der gleichen Größenordnung. Es liegt deshalb nahe aus diesem Ergebnis den Schluß zu ziehen, daß Autoantikörper bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen keineswegs bei einer bestimmten Altersklasse bevorzugt auftreten.

Zu einem ähnlichen Resultat kommt man auch, wenn man das Vorkommen von Antikörpern bei Hyperthyreose in den verschiedenen Dezennien untersucht. Hier ist zwar die Altersklasse zwischen 40 und 50 Jahren und 50 bis 60 Jahren an Antikörperbefunden leicht führend. Ein großer Unterschied zu den anderen Altersklassen, bei denen in 8,5 % bzw. 7,2 der Fälle Antikörper auftreten, ist aber mit Ausnahme der 60 bis 70 Jährigen bei denen nur sehr selten Überfunktionszustände festzustellen sind, nicht zu erkennen.

Ungefähr die gleiche Verteilung findet man bei Patienten die eine Hyperthyreose aufweisen, deren Schilddrüsen im Speicherbild eine normale Größe mit gleichzeitig inhomogener Speicherung zeigen. Vergleicht man die verschiedenen Titerhöhen bei den einzelnen Altersklassen, so ergibt sich, daß bei jüngeren Patienten vorwiegend niedrige Titer, bei Patienten zwischen 40 und 50 Jahren hauptsächlich höhere Titer zu finden sind. Der Anteil ganz hoher Titer ist bei den einzelnen Altersklassen ungefähr gleich groß.
Dieser Befund könnte evtl. ein Hinweis dafür sein, daß in jüngeren Jahren Schilddrüsenantikörper durch unspezifische Reizeinflüsse z.B. Virusinfekte entstehen, die nur zu einer quantitativ geringen Bildung von Antikörpern führen, während in höherem Alter wahrscheinlich spezifische Antigen-Antikörperreaktionen im Sinne einer Autoaggressionskrankheit ablaufen, die zu wensentlich höheren Titerbefunden führen.

	Gesamt-Material (502)	Ges.Ergebn. insgesamt (82)	Hyperthyreose (38)	Hyperthyreose Normale Größe inhomogene Speicherung (13)	Titer 1:5-1:250 (45)	Titer 1:2500-1:25000 (32)	Titer 1:250000
10-20 Jahre	18 ≙ 3,6%	-	-	-	-	-	-
20-30 Jahre	55 ≙ 11 %	11 ≙ 20%	4 ≙ 7,2%	1 ≙ 1,8%	10 ≙ 18%	1 ≙ 1,8%	-
30-40 Jahre	71 ≙ 15,6%	14 ≙ 19,8%	6 ≙ 8,5%	2 ≙ 2,8%	8 ≙ 11,2%	5 ≙ 7,1%	1 = 1,4%
40-50 Jahre	102 ≙ 20,8%	21 ≙ 20,5%	11 ≙ 10,4%	5 ≙ 4,9%	9 ≙ 8,8%	10 ≙ 9,8%	2 = 1,9%
50-60 Jahre	144 ≙ 28,6%	16 ≙ 11,4%	14 ≙ 10,0%	4 ≙ 2,8%	6 ≙ 4,3%	9 ≙ 6,4%	1 = 0,7%
60-70 Jahre	89 ≙ 17,8%	15 ≙ 16,8%	3 ≙ 3,4%	1 ≙ 1,6%	8 ≙ 9,0%	6 ≙ 6,7%	1 = 1,6%
70-80 Jahre	23 ≙ 4,6%	5 ≙ 20,6%	-	-	4 ≙ 17,4%	1 ≙ 4,3%	-

Tab. 12: Altersaufschlüsselung: Prozentualer Anteil positiver Ergebnisse bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl einer bestimmten Altersklasse.

IX. D I S K U S S I O N

Von insgesamt 87 Schilddrüsen, die im Szintigramm ein inhomogenes - teils fleckiges, teils asymmetrisches - Speicherbild aufwiesen, konnten bei 28 Autoantikörper gegen Thyreoglobulin nachgewiesen werden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 30 %.
An dieser Stelle sei nocheinmal besonders darauf hingewiesen, daß die zur Bestimmung der Antikörper verwendete indirekte Hämagglutinationsreaktion (HAR) nach BOYDEN sehr empfindlich ist und schon Antikörper niedrigen Titers erfaßt, welchen allerdings keineswegs immer ein Aussagewert über eine abgelaufene Antigen-Antikörperreaktion zukommt. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß mit dem BOYDEN-Test nur agglutinierende und praecipitierende Antikörper gegen Thyreoglobulin, nicht dagegen Antikörper gegen das Mikrosomenantigen oder komplementbindende Antikörper nachgewiesen werden können.

Von 174 knotig veränderten Schilddrüsen sind in 36 Fällen Antikörper gefunden worden, was einem Prozentsatz von 21,5 % entspricht. Allerdings muß hierbei beachtet werden, daß bei kalten Knoten in ca 25 % der Fälle Antikörper im Serum auftreten. Der Prozentsatz an positiven Antikörperbefunden bei völlig normal speichernden Schilddrüsen liegt mit 5,8 % wesentlich niedriger als der bei Schilddrüsen mit inhomogener und knotiger Speicherung.

Nicht nur hinsichtlich der Häufigkeit im Vorkommen von Antikörpern, sondern auch insichtlich der Höhe des Agglutinationstiters nehmen inhomogen speichernde Schilddrüsen eine Sonderstellung ein. Bei ihnen findet man weitaus die höchsten Titer; ihnen folgen kurz danach die knotig veränderten Schilddrüsen, während gleichmäßig speichernde Schilddrüsen bei weitem die niedrigsten Titer aufweisen.

Bei den knotig veränderten Schilddrüsen findet man nächst den warmen Knoten bei kalten Knoten die höchsten Titer. Wenn man

nun aber berücksichtigt, daß sämtliche warmen Knoten mit positivem Antikörperbefund in ihrem Parenchym außerdem noch eine deutlich inhomogene Speicherstruktur aufwiesen, bei welcher - wie oben schon erwähnt - in 30 % der Fälle mit Antikörpern zu rechnen ist, kann man wohl annehmen, daß diese hochtitrigen Befunde wenigstens zum Teil auf die inhomogene Speicherstruktur zurückzuführen sind. Damit würden die kalten Knoten die Knotenform mit den höchsten Agglutinationstitern darstellen.

Aus diesen Ergebnissen ist eindeutig ersichtlich, daß bei inhomogen speichernden Schilddrüsen und bei solchen mit kalten Knoten im Parenchym das prozentuale Vorkommen von Antikörpern ungefähr in der gleichen Größenordnung liegt. Ebenso sind bei diesen beiden szintigraphischen Befunden die höchsten Agglutinationstiter zu finden. Dies mag ein Hinweis darauf sein, daß im Schilddrüsengewebe ein entzündlicher Prozeß - vielleicht im Sinne einer Immunthyreoiditis - abgelaufen ist, der zur Zerstörung von funktionstüchtigem Parenchym geführt hat. Allerdings kann nicht mit Sicherheit ausgesagt werden, ob es sich tatsächlich um entzündliche Prozesse handelt, oder ob sich andere Vorgänge abgespielt haben, die zu einem Funktionsausfall geführt haben. So imponieren Cysten, Blutungen in einen Knoten und vor allen Dingen maligne Tumoren der Schilddrüse im Szintigramm ebenfalls als kalte Knoten oder kalte Areale.

Darüber könnte nur eine Schilddrüsenresektion oder Probeexzision mit anschließender histologischer Untersuchung Aufschluß geben. Es wurde deshalb bei sämtlichen Patienten, die im Serum Antikörper mit einem Agglutinationstiter von mehr als 1 : 250 aufwiesen, nachgeprüft, ob sie sich einer Schilddrüsen-Operation unterzogen haben. Von den 57 infrage kommenden Patienten wurden 18 strumektomiert, 31 unterzogen sich keiner Schilddrüsen-Operation und bei 8 konnte über eine evtl. Operation nichts in Erfahrung gebracht werden. Von den 18 operierten Patienten wurden bei 3 eine Struma

maligna, bei 14 eine klein- bis mittel- bis großfollikuläre Struma nodosa oder Struma basedowiana mit regressiven Veränderungen diagnostiziert. In einem Fall bestand der erhebliche Verdacht auf eine Struma fibrosa Riedel.

Interessanterweise wurden bei 8 von den infrage kommenden 15 Patienten lymphoplasmazelluläre Infiltrate gefunden, diese Infiltrate traten in 4 Fällen herdförmig und in 2 Fällen diffus über die Schilddrüse verstreut auf. Teilweise kamen auch lymphfollikel mit Keimzentren und Fremdkörperriesenzellen vor (s. Tabelle 11).

Da bei Patienten mit einer Immunthyreoiditis die anatomisch-pathologisch nachweisbaren Organbefunde weitgehend mit dem von HASHIMOTO erstmals als Struma lymphomatosa beschriebenen Bild übereinstimmen und auch in klinischer Hinsicht keine grundlegenden Unterschiede bestehen, werden diese beiden Krankheitsbegriffe häufig synonym verwendet. Da bei dieser Erkrankung teilweise in über 90 % der Fälle Schiddrüsen-Antikörper zu finden waren, muß angenommen werden, daß auf dem Boden einer abnormen Reaktion des Immunorgans eine autodestruktive Thyreoiditis entsteht, deren histologisches Bild teilweise auch bei anderen Schilddrüsenerkrankungen gefunden wird, bei denen Antikörper im Serum festgestellt werden konnten.

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist, treten bei der Hashimoto-Thyreoiditis diffuse, plasmazelluläre Infiltrate in der gesamten Schilddrüse auf. Diese Durchsetzung mit Rundzellinfiltraten führt zu einer Aufhebung der Follikelstruktur und damit zur Freisetzung von Kolloid aus den Follikeln ins Interstitium. Bei herdförmigen Lymphozytenansammlungen im Sinne einer fokalen Thyreoiditis kann man allerdings nur sehr bedingt von einer Immunthyreoiditis sprechen, da auch solche bei anderen Schilddrüsenaffektionen zusammen mit niedrigtitrigen Antikörperbefunden auftreten können.

Es kann deshalb bei den 8 histologischen Befunden die größtenteils nur herdförmige lymphoplasmazelluläre Infil-

Granulomatöse Thyreoiditis (de Quervain)	Struma lymphomatosa (Hashimoto)	Struma fibrosa (Riedel)
Histiozytäre Riesenzell-Granulome. Fokale Infiltration mit Granulozyten (Lymphozyten, Plasmazellen , Eosinophilen, Makrophagen)	Diffuse, lymphozytäre (Plasmazelluläre) Durchsetzung	Fibrotische Umwandlung der gesamten Drüse granulozytäre Infiltration (+)
Regressive Veränderungen des Follikelepithels	Oxyphilie des Follikelepithels (Askanazy-Hürthle-Zellen)	Obliteration des Follikelepithels
Kolloidverlust	Kolloidschwund	Kolloidschwund

Tab. 10: Histologische Merkmale verschiedener Formen der nicht eitrigen, unspezifischen Thyreoiditis.

aus: HARTL, W.: Die Immunthyreoiditis als klinische Sonderform der unspezifischen, nicht eitrigen Schilddrüsenentzündung.
in: Die Med. Welt 17, 1205 (1966).

trate im Interstitium aufweisen, nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob es sich um eine Thyreoiditis vom Hashimoto-Typ handelt. Die Tatsache aber, daß meist hohe Titer gefunden wurden und bei allen Präparaten regressive Veränderungen an den Azinus-Zellen festgestellt wurden, die als Hinweis auf eine funktionelle Erschöpfung der Follikelepithelien unter einer maximalen Stimulierung durch das thyreotrope Hormon der Hypophyse aufgefaßt werden, weist auf einen sich im Gang befindlichen oder abgelaufenen Autoimmunprozeß hin, wenn auch nicht unbedingt im Sinne einer Thyreoiditis lymphomatosa, so doch vielleicht im Sinne einer subakuten Thyreoiditis de Quervain.

Bei dieser Form der Thyreoiditis, bei der im Anfangsstadium oft Zeichen einer Hyperthyreose beobachtet werden, kann man zwar zu Beginn der Erkrankung häufig keine Antikörper im Serum nachweisen. Im späteren Verlauf der Erkrankung jedoch werden öfters Antikörper - wenn auch meist niedrigeren Titers - gefunden. Das histologische Bild der subakuten Thyreoiditis mit fokalen Infiltrationen und regressiven Veränderungen des Follikelepithels spricht zusammen mit der Tatsache, daß die Hashimoto'sche Erkrankung fast nur in Japan und in U.S.A. auftritt, in Europa aber meist sehr selten vorkommt, auch dafür, daß es sich bei den vorliegenden 8 histologischen Befunden mit lymphoplasmazellulären Infiltraten zumindest teilweise um eine subakute Thyreoiditis handeln könnte.

Weiterhin ist zu bemerken, daß bei 6 der 8 erwähnten Patienten, die im Schilddrüsenparenchym lymphoplasmazelluläre Infiltrate aufwiesen, ein beschleunigter Jodumsatz mit entsprechend verkürzter Jodhalbwertszeit und deutlich gesteigerter peripherer Aktivität nach 48 Stunden und zudem erhöhte Serumjodwerte festgestellt werden konnten.

Die Jodaufnahme war in allen Fällen erniedrigt oder normal. Dies weist auf einen gesteigerten Jodstoffwechsel einer durch

TSH stimulierten Schilddrüse hin, die den Ausfall von funktionsfähigem Parenchym durch gesteigerte Aktivität zu kompensieren versucht.

Untersucht man sämtliche Patienten, die einen positiven Agglutinationstiter über 1 : 250 haben, darauf, ob sie einen gesteigerten Jodstoffwechsel besitzen, so findet man bei gleichmäßiger Speicherung in 57 %, bei knotiger Speicherung in 31,2 % und bei fleckiger Speicherung in 77 % der Fälle einen beschleunigten Jodumsatz mit erhöhtem 48-Std.-Gesamtserum. Bei Patienten, bei denen dagegen keine Antikörper im Serum nachzuweisen waren, wurde eine Jodumsatzbeschleunigung bei weitem nicht so oft beobachtet (13,8 % bei gleichmäßiger Speicherung, 33,5 % bei knotiger Speicherung und 21,5 % bei fleckiger Speicherung).

Auch diese Resultate weisen auf eine maximale Stimulierung der Schilddrüse im Sinne eines Stumpf-Phänomens hin, das eine Hyperthyreose vortäuschen kann.

Bei der Hyperthyreose finden sich ebenfalls hohe Serum- und Proteinjodwerte, jedoch immer im Zusammenhang mit einer erhöhten Radiojodaufnahme. Liegt jedoch die prozentuale Jodspeicherung in der Schilddrüse im Bereich der Norm oder darunter, so zeigt diese eine Reduzierung des funktionsfähigen Schilddrüsenparenchyms an. Dabei ist es gleichgültig, ob diese Verminderung des Schilddrüsenparenchyms durch eine Operation, durch eine Radiojodtherapie, durch ein Karzinom oder durch eine Thyreoiditis bedingt ist.

Die hierbei auftretenden hohen Serum- und Proteinjodwerte lassen sich so deuten, daß durch die geringe Menge an Hormonjod im Blut die Hypophyse vermehrt Thyreotropes Hormon ausschüttet und dadurch die Reste des Schilddrüsenparenchyms zur maximalen Hormonjodproduktion anregt, d.h. die Schilddrüsenparenchymzellen arbeiten mit äußerster Kraft.

Unabhängig vom Funktionszustand der Schilddrüse findet man also bei pathologischen Szintigrammen einen ziemlich hohen

Prozentsatz an positiven Antikörperbefunden. Sowohl bei der Euthyreose wie auch bei der Hyperthyreose sind bei inhomogenen Szintigrammen mit kaltherdigem Umbau, bei denen im Extremfall die Radiojodaufnahme so irregulär und der Ausfall so massiv ist, daß große Teile des Parenchyms szintigraphisch kalt erscheinen, vermehrt Antikörper wenn auch in unterschiedlichem Prozentsatz zu finden. Teilweise erkennt man nur noch in einem umschriebenen Bezirk eine Speicherung, sodaß man leicht Gefahr läuft, ein toxisches Adenom zu diagnostizieren. Um solche irreführenden Szintigrammbefunde richtig deuten zu können, ist es deshalb unbedingt nötig, eine Antikörperbestimmung vorzunehmen, nicht auch zuletzt darum, um bei vergrößerten inhomogen speichernden Schilddrüsen eine Hashimoto-Struma auszuschließen, da eine zu voreilig durchgeführte Strumektomie oder Radiojodtherapie bei einer Struma lymphomatosa infolge Selbstzerstörung des Drüsenrestes recht schnell eine Hypothyreose nach sich ziehen kann.

BOYLE u.a. (1966) berichteten von Patienten mit komplikationsloser Hashimoto'scher Thyreoiditis, die einer nutzlosen Thyreoidektomie unterzogen wurden, weil auf Grund szintigraphischer Befunde der Verdacht auf ein primäres Neoplasma bestand. Von 32 ausgesuchten Patienten, bei denen klinisch und dem szintigraphischen Bild nach ein Karzinom anzunehmen war, zeigen 19 ein asymmetrisches Bild. Davon wurden 16 operiert (84 %). Von den 13 mit symmetrischem Szintigramm wurden dagegen nur 7 operiert (46 %). Dieser Unterschied weist nun darauf hin, daß Patienten mit unregelmäßig speicherndem Szintigramm weitaus häufiger einer Operation unterzogen werden. Bei der histologischen Untersuchung konnte in keinem Fall ein maligner Tumor festgestellt werden.

Dieses Ergebnis ist ein Hinweis dafür, daß bei inhomogenem Speicherbild mit kalten Herden keineswegs von vornherein ein maligner Prozeß angenommen werden darf, sondern unbedingt an einen entzündlichen Prozeß der Schilddrüse gedacht werden muß.

Abschließend wäre zu sagen, daß bei inhomogenen Szintigrammen in ca einem Drittel aller Fälle Antikörper im Serum auftreten, welche auf einen autoimmunologischen entzündlichen Prozeß der Schilddrüse hinweisen. Geht das inhomogene Speicherbild der Schilddrüse gleichzeitig mit einem beschleunigten Jodumsatz, erhöhten Serum-Jodwerten und verminderten oder normalen Jodspeicherwerten einher, so muß unbedingt eine Antikörperbestimmung durchgeführt werden, um eine Thyreoiditis auszuschließen.

Speicherwerte nach 6h	24h	48h	Periph.Aktivität nach 6h	24h	48h		48h Gesamtserum	Titer	Szintigramm	Histologischer Befund
58	51	43 -	6571	4873	6706	+	4,79 + (erhöht)	1:2500	re.großer kalter Bezirk, li. inhomogene Speichg.	lymphoplasmazelluläre, herdf. Strumitis
71	74	66 n.	6357	2226	4237	+	2,3 + (erhöht)	1:2500	re.homog.Speichg. li.inhomogen, reduz.Speicherung	teils diff., teils herdf.Infiltrate im Interstitium
84	89	88 n.	1780	142	29	+	0,12 (normal)	1: 250	große Struma nodosa	herdf.lymphoplasmazell. Infiltrate im Interstitium(Lymphfol)
87	75	63 n.	3077	4199	7215	+	2,7 +(erhöht)	1:2500	inhomogene Speicherung	im Interstitium Lymphfollikel, z.T. mit Keimzentren
9	13	12 -	92843	14656	2675	+	0,138 +(normal)	1:2500	kalte Knoten, unregelmäß. Speicherbefunde	geringgrad., herdf. lymphoplasmazell. unspez.Strumitis
94	84	76 n.	2161	5637	7542	+	3,4 +(erhöht)	1:2500	vergröß., unregelmäß.speichernde Schilddrüse	Struma parenchym. mit lymphat. Gewebe im Interstitium
nicht ermittelt							2,2 +(erhöht)	1: 250	re. kleine Restschilddrüse, kalte Knoten	Verdacht auf Struma fibrosa Riedel

Tab. 11: Speicherwerte, Jodumsatz, Titer, Szintigramm und histologische Befunde bei histologisch untersuchten Schilddrüsen mit lymphoplasmazellulären Infiltraten.

X. ZUSAMMENFASSUNG

Von den 502 Patienten, die mit der passiven Haemagglutinationsreaktion nach BOYDEN untersucht worden sind, wurden bei 82 (16,4 %) Autoantikörper gegen Thyreoglobulin gefunden. Bei 57 der Patienten mit positivem Antikörperbefund konnten Agglutinationstiter zwischen 1:250 und 1:250 000 festgestellt werden.

Zunächst wurde geprüft, bei welchen Erkrankungen der Schilddrüse vermehrt mit Antikörpern zu rechnen ist. Es konnten die Ergebnisse früherer Arbeiten mehrerer Autoren bestätigt werden, die nächst der Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto und dem primären Myxoedem bei der Hyperthyreose vermehrt Antikörper festgestellt haben.

Von insgesamt 115 Hyperthyreose-Patienten zeigten 38 (34,5 %) eine positive HAR. Bei Hyperthyreosen, die gleichzeitig mit einem toxischen Adenom einhergingen, kamen in 32 %, bei radiojodbehandelten Hyperthyreosen in 33,3 % der Fälle Antikörper im Serum vor. Ein signifikanter Unterschied zwischen den vorher genannten Hyperthyreosenarten ist nicht zu erheben.

Leider waren die Fälle mit eindeutig gesicherter Hashimoto' scher Thyreoiditis und primärem Myxoedem so selten, daß keine eindeutig gültigen Aussagen gemacht werden konnten.

Bei den 271 Euthyreosen konnte in 11,4 % der Fälle Antikörper nachgewiesen werden. Dieser niedrige Prozentsatz läßt sich durch die hohe Anzahl vollkommen normaler Szintigramme erklären.

Dagegen konnte bei pathologischen Szintigrammen - besonders bei solitär vorkommenden kalten Knoten - (32 % positive Antikörperbefunde) bei inhomogener Speicherung (17,2 % positive Antikörperbefunde) - häufiger ein positiver Antikörperbefund erhoben werden.

Maligne Strumen wiesen insgesamt in 16,6 % der Fälle Antikörper auf. Ein Unterschied in der Häufigkeit des Vorkommens von Antikörpern bei extern mit Kobalt bestrahlten und bei radiojodbehandelten Karzinomen konnte nicht bewiesen werden.

Untersucht man, bei welchen szintigraphischen Befunden vermehrt Antikörper auftreten, so findet man, daß bei inhomogener Speicherung nicht nur quantitativ (30 % positive Antikörperbefunde) sondern auch qualitativ die meisten positiven Befunde zu erheben sind. Dass bei Hyperthyreosen mit inhomogen speicherndem Szintigramm der prozentuale Anteil positiver Antikörperbefunde mit 55 % weit größer ist als der bei euthyreoten inhomogen speichernden Schilddrüsen mit 17,2 %, läßt sich durch die oben beschriebene Beobachtung erklären, bei der inhomogen speichernde Schilddrüsen in 77 % der Fälle einen beschleunigten Jodumsatz und erhöhte Serumjodwerte aufweisen.

Diese Hyperaktivität der Schilddrüse muß in einem großen Teil der Fälle als Kompensationsmechanismus aufgefaßt werden, der versucht, das funktionsunfähige Parenchym durch einen beschleunigten Jodstoffwechsel auszugleichen.

Bei diffus vergrößerten, unregelmäßig speichernden Schilddrüsen konnten häufiger (34,5 % positive Antikörperbefunde) als bei normal großen Schilddrüsen (28 % positive Antikörperbefunde) beobachtet werden, was für die Therapie insofern von Bedeutung ist, daß diffus vergrößerte Strumen keinesfalls ohne vorherige Antikörperbestimmung einer Operation unterzogen werden dürfen, wenn ein primäres Myxoedem vermieden werden soll.

Von 174 knotig veränderten Schilddrüsen wurden in 36 Fällen (21,5 %) Schilddrüsen-Antikörper nachgewiesen. Hier kommt vor allen Dingen den kalten Knoten (25 % positive Antikörperbefunde) eine besondere Bedeutung zu. Sie machen 53 % aller positiven Befunde bei knotig veränderten Schilddrüsen aus und weisen nächst den heißen Knoten die höchsten Agglutinationstiter auf. Daß heiße Knoten mit 27,4 % positiver Befunde noch vor den kalten Knoten rangieren, läßt sich darauf zurückführen, daß

toxische Adenome beinahe immer mit einer Hyperthyreose einhergehen, bei der ja bekanntlich in ziemlich hohem Prozentsatz Antikörper zu finden sind.

Insgesamt betrachtet ergibt sich eine auffällige Häufigkeit positiver Befunde bei inhomogener Radiojodspeicherung. Da bei fortschreitendem Autoimmunprozeß immer mehr Schilddrüsengewebe zugrunde geht, ist es nicht verwunderlich, wenn im Szintigramm der Schilddrüse ausgedehnte Parenchymbezirke durch kaltherdigen Umbau nicht dargestellt werden. Diese Tatsache erklärt auch die relativ hohe Häufigkeit an positiven Antikörperbefunden bei kalten Knoten.

Aus alledem ergibt sich, daß bei inhomogenem, fleckigem asymmetrischem Speicherbild und bei kalten Knoten das Serum unbedingt auf Autoantikörper untersucht werden soll, wenn gleichzeitig ein beschleunigter Jodumsatz, erhöhte Serum-Jodwerte und eine normale oder erniedrigte Jodspeicherung im Radiojodtest festzustellen ist.

XI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, J.R., J.S. BECK, R.B. GOUDIE, K.G. GRAY:
Comparison of Diagnostic Tests for Thyroid Antibodies.
J.of Clin.Path. 14, 328 (1961).

2. ANDERSON, J.R., R.B. GOUDIE, K.G. GRAY:
A Consideration of Auto-Antigens with Special Reference to Hashimoto's Disease.
Brit.J.exp.Path. 41, 364 (1960).

3. BANSI, H.W.: Hypothyreosen-Strumen-Thyreoiditiden.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 66, 103 (1960).

4. BANSI, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse.
Handb.Inn.Med. Bd. VII, S. 815 ff.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.

5. BANSI, H.W.: Schilddrüsendiagnostik mit Radiojod.
In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie Diagnostik und Therapie. 2. Aufl., 2.Bd.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.

6. BANSI, H.W., W. LEPPIN, H. LODENKÄMPER:
Die entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse.
Dtsch. med.Wschr. 85, 693 (1960).

7. BELYAVIN, G., W.R. TROTTER:
Investigations of Thyroid Antigens Reacting with Hashimoto Sera.
Lancet 1959/I, S. 648.

8. BERGER, U., K. HUMMEL:
Einführung in die Mikrobiologie und Immunologie.
2. Aufl. Urban u. Schwarzenberg-Verlag
München - Berlin, 1964.

9. BLAGG, C.R.: Antibodies to Thyreoglobulin in Patients with Thyrotoxicosis Treatet with Radioactive Iodine.
Lancet 1960/II, S. 1364.

10. BLIZZARD, R.M., G. HAMWI, G. SKILLMAN, W.E. WHEELER:
Thyroglobulin Antibodies in Multiple Thyroid Diseases.
New Engl.J.Med. 260, 112 (1959).

11. BOYDEN, S.V.: The Adsorption of Proteins on Erythrocytes Treated with Tannic Acid and Subsequent Hemagglutination by Antiprotein Sera.
J.exp.Med. 93, 107 (1951).

12. BOYLE, J.A., J.A. THOMSON, W.R. GREIG, J.M.D. JACKSON, J.F. BOYLE: The Thyroid Scan in Patients with Hashimoto's Disease.
Acta endocr. (Kopenh.) 51, 337 (1966).

13. BUCHANAN, W.W. et al.
Association of Thyrotoxicosis and Autoimmune Thyroiditis.
Brit.Med. J. 1961/ S. 843.

14. BUCHER, O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Hans Huber, Bern u. Stuttgart 3. Aufl. 1962.

15. CLINE, M.J., H.A. SELENKOW, M.S. BROOKE:
Autoimmunity in Thyroid Disease.
New Engl.J.Med. 260, 117 (1959).

16. COOKE, R.T., R.W. LUXTON:
Hashimotos Struma Lymphomatosa.
Lancet 1955/I, S. 968.

17. CRILE, G.jr.: Thyroiditis.
Am. intern.Med. 37, 519 (1952).

18. CRILE, G. jr., E.R. FISCHER:
Simultaneous Occurence of Thyroiditis and Papillary Carcinoma.
Cancer 6, 57 (1953).

19. DECKER, K.: Biochemie der Schilddrüsenhormone.
In: G.HOFFMANN: Radioisotope in der Endokrinologie, S. 51.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

20. DIEZEL, P.D.: Morphe und Funktion der Schilddrüse.
In: G. HOFFMANN: Radioisotope in der Endokrinologie, S. 5.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

21. DONIACH, D., R.V. HUDSON:
Lymphadenoid Goitre (Hashimotos Disease) Diagnostic and Biochemical Aspects.
Brit.med.J. 1957/I, S. 672.

22. DONIACH, D., J.M. ROITT:
Autoantibodies in Disease.
Ann. Rev. Med. 13, 213 (1962).

23. DONIACH, D. J.M. ROITT:
Autoimmunity in Hashimoto's Disease and its Implications.
J.clin.Endocr. 17, 1293 (1957 b).

24. DONIACH, D., J.M. ROITT, R.V. HUDSON:
Autoantibodies in Thyroid Carcinoma.
Lancet 1958/II, S. 265.

25. FULTHORPE, A.J., J.M. ROITT, D. DONIACH and K. COUCHMAN:
A Steeble Sheep Cell Preparation for Detection Thyroglobulin Auto-Antibodies and its Clinical Applications.
J.Clin.Path. 14, 654 (1961).

26. GREEN, M., G.M. WILSON:
Thyreotoxis Treated by Surgery or Iodine - 131, with Special Reference to Development of Hypothyroidism.
Brit.med.J. 1964/I, S. 1005.

27. HAMBURGER, J., G. KADIAN, H.W. ROSSIN:
Subacute Thyroiditis. Evolution Depicted by Serial 131-J-Scintigram.
J. nucl.med. 6, 560 (1965).

28. HAMPERL, H.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 26. Aufl.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1965.

29. HARTL, W.: Die Immunthyreoiditis als klinische Sonderform der unspezifischen, nicht eitrigen Schilddrüsenentzündung.
Med. Welt, 17, 1205 (1966).

30. HEILMEYER, L., W. MILLER:
Die autoantikörperbedingte Thyreoiditis.
Dtsch.med. Wschr. 85, 701 (1960).

31. HEIMPEL, H., W. MÜLLER:
Die Immunthyreoiditis.
Ergeb.Inn.Med.u.Kinderheilk. 19, 380 (1963).

32. HJORT, T., E.F. MOGENSEN:
Thyroid Auto-Antibodies.
Acta med. Scand., 171, 289 (1962).

33 HORST, W., J. PETERSEN, K.J. THIEMANN, L. ZUKSCHWERDT:
Methoden und Ergebnisse der Differentialdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen durch die Szintigraphie und das Radiojod-Dreiphasenstudium.
Dtsch.med. Wschr. 85, 711 (1960).

34. HORST, W., H. RÖSLER et al.:
Differentialdiagnostik, Therapie und Pathophysiologie des toxischen Adenoms.
In: G. HOFFMANN: Radioisotope in der Endokrinologie, S. 311.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

35. KLEIN, G.: Erkrankungen der Schilddrüse.
In: GROSS-JAHN: Lehrb.d.Inn.Med. 1. Aufl.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1966.

36. KREBS, M., W. KAUFMANN u. U. FEINE:
Hyperthyreose als Symptom einer Thyreoiditis.
Med.Welt 35, 2033 (1967).

37. KÖNIG, M.P., E. FREY:
Die Szintigraphie bei Schilddrüsentumoren.
In: Szintigraphie und Radiokardiographie.
Schwabe u.Co. Stuttgart/Basel, 1963, S. 90.

38. LEPPIN, W., H. LODENKÄMPER:
Die entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse.
Dtsch.med.Wschr. 85, 693 (1960).

39. LESSOF, M.H., H.J. CRAWFORD, R.M. WOOD:
Antibody to Thyroglobulin in Patients with Thyroid Disease.
Lancet 1959/II, S. 72.

40. MÜLLER, F.: Grundriß der medizinischen Immunologie, 1. Aufl.
F.Enke-Verlag, Stuttgart 1963.

41. MÜLLER, W., H. UTHGENANNT:
Über szintigraphische Befunde bei Schilddrüsenerkrankungen mit Autoantikörperbildung.
In: Radioisotope in der Lokaldiagnostik.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967.

42. MÜLLER, W., H. UTHGENANNT, J. WEINREICH:
Vergleichende Untersuchungen über verschiedene Methoden zum Nachweis von Schilddrüsenantikörpern.
Ärztl. Laborat. 11, 61 (1965).

43. MURRAY, I.P.C., E.M. McGIRR:
Radioactive Iodine Studies in the Diagnosis of Hashimoto's Disease.
Brit.Med.J. 1960/I, S. 838.

44. NEAL, F.E.: Results of Radicactive Iodine Treatment in Thyrotoxicosis.
in: G. HOFFMANN: Radioisotope in der Endokrinologie.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1965 S. 303.

45. OBERDISSE,K.: Die Szintigraphie der Schilddrüse.
in: Szintigraphie und Radiokardiographie.
Schwabe u. Co. Basel/Stuttgart, 1963, S. 53.

46. OWEN, S.G., G.A. SMART:
Thyroid Antibodies in Myxoedema.
Lancet, 1958/II, S. 1034.

47. RAWSTRON, I.R., C.P. FARTHING:
A Comparsion of Tests for Thyroglobulin Antibody.
J.clin.Path. 15, 153 (1962).

48. REIN, H., M. SCHNEIDER:
Physiologie des Menschen. 15. Aufl., S. 378.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964.

49. ROBBINS,J.: Thyroglobulin in Serum after J-131 Therapie.
I. Salting out.
J. biol.Chem. 208, 377 (1954).

50. ROITT, I.M., D. DONIACH:
Human Auto-Immune Thyroiditis: Serological Studies.
Lancet, 1958/II, S. 1027.

51. ROITT, I.M., D. DONIACH:
Thyroid Antibodies.
Lancet, 1959/II, S. 526.

52. SCAZZIGA, B.R., T. LEMARCHAND-BERAUD:
Die Pathophysiologie der Schilddrüse.
Acta Clinica Nr. 5, 1966, Documenta Geigy.

53. SCLARE, G.: Chronic Thyroiditis Following Thyrotoxicosis.
Brit.J.Surg. 46, 577 (1959).

54. SKANSE, B., S.B. NILSSON:
Thyroid Antibodies in Hypothyroidism.
Acta med. Scand. 170, 461 (1961).

55. SMART, G.A., S.G. OWEN:
Thyroid Antibodies and Thyroiditis.
Postgrad. Med. J. 36, 442 (1960).

56. STANBURY, J.B.: Radioisotopes in the Diagnosis of Hypothyroid States, Iodine Deficienca, and Thyroiditis.
in: G.HOFFMANN: Radioisotope in der Endokrinologie.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965, S. 281.

57. STUART, A.E., W.S. ALLAN:
Auto-Antibodies in Thyroid Carcinoma.
Lancet 1958/II, S. 47.

58. SCHUHMACHER, W., R. TOSCH:
Die Differentialdiagnose der Thyreoiditis mit Hilfe des Radiojodtests.
Strahlentherapie 113, 451 (1960).

59. TAYLOR, G., G. SCLARE:
Abscence of Thyroid Auto-Antibody in Experimental Radiation Thyroiditis.
Nature, (Lond.) 190, 183 (1961).

60. UTHGENANNT, H., W. MÜLLER, I. WEINREICH:
Nuklearmedizinische und immunologische Untersuchungen bei der Hyperthyreose.
Med. Klinik 25, 985 (1966).

61. VEALL, N.: Physical Principles of Scintiscanning.
in: Szintigraphie und Radiokardiographie.
Schwabe u.Co., Basel/Stuttgart 1963, S. 10.

62. WEAVER, D.R., S.D. DEODHAR, J.B. HAZARD:
A Characterization of Focal Lymphocytic Thyroiditis.
Cleveland Clin.Quart. 33, 59 (1966).

63. WERNER, S.C.: Radioiodine Tests of Thyroid Function and Thyroid Scanning-A Critical Review.
in: G.HOFFMANN: Radioisotope in der Endokrinologie.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965, S. 65.

64. WHITESELL, F.B., B.M. BLACK:
A Statistical Study of the Clinical Significance of Lymphocytic and Fibrocytic Replacements in the Hyperplastic Thyroid Gland.
J. clin.Endocrin. 9, 1202 (1949).

65. WILDFÜHR, G.: Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie.
Teil I, 1. Aufl.
VEB Georg Thieme, Leipzig, 1959.

Herrn Professor Dr. W. Frommhold, Direktor des Medizinischen Strahleninstituts der Universität Tübingen, gilt mein Dank für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut.

Besonders danke ich meinem Doktorvater Herrn Oberarzt Dozent Dr.med. U. Feine für die Themenstellung, die Anleitung und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 9. Juni 1943 wurde ich, Dieter Merz, als Sohn des Walter Merz und seiner Ehefrau Cäcilia, geb. Michel in Ulm/Do. geboren. Nach dem Besuch der Grundschule in Bad Ditzenbach trat ich 1954 in das Gymnasium Geislingen/Stg. ein und legte dort im März 1963 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1963 begann ich an der Universität Tübingen Medizin zu studieren. Nach dem 2. Semester legte ich dort das Vorphysikum, nach dem 5. Semester das Physikum ab. Im Wintersemester 1968/69 habe ich ebenfalls in Tübingen das Medizinische Staatsexamen bestanden.